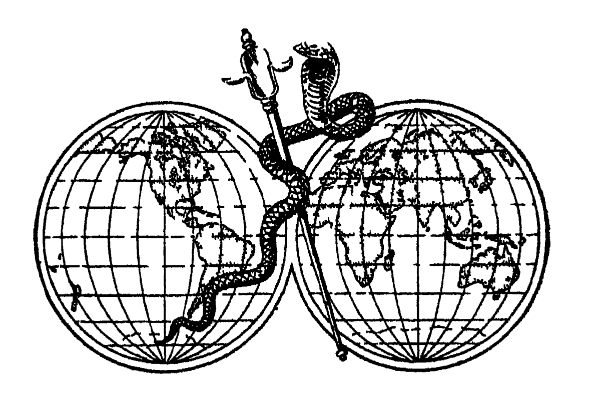

HONI SOIT QUI MAL Y PENSE
DIEU ET MON DROIT

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX



TOME XLII — 1949

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 12 JANVIER ET 9 FÉVRIER 1949

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE (*)

SÉANCE DU 12 JANVIER 1949

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

CANET (J.). Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine méridionale par la Nivaquine B (Résoquine) et la Paludrine. — CODA (D.). Expériences sur la chimioprophylaxie du paludisme au Brésil. — DELPY (L. P.). Au sujet de *Spirochæta microti* Rafyi 1946. — DELPY (L. P.). Recherches effectuées en Iran sur *Theileria annulata* Tschunkowsky et Lühz et sur sa transmission dans les conditions naturelles ou expérimentales. — GALLIARD (H.) et MILLE (F.). Considérations relatives à l'épidémiologie et à la thérapeutique de la filariose à Tahiti. — MAUFRAIS (R.).

(*) Les mesures de contingentement du papier de presse et l'importance des travaux que nous recevons nous mettent dans l'obligation de différer l'impression de certaines communications et de certains mémoires. Ces communications ou ces mémoires seront publiés dans les numéros à venir des Bulletins *dans l'ordre où ils auront été reçus*. Afin d'assurer une prise de date aux travaux ainsi reportés, ceux-ci sont mentionnés dans cette rubrique relative à l'ordre du jour des séances.

Données ethnographiques relatives aux tribus Karajas et Javahé du Matto Grosso (Brésil Central). — MONNEROT-DUMAINE (M.). Notions nouvelles sur le traitement de l'amibiase intestinale. — MONTEL (L. R.). Dermatites verruqueuses. Cas pour diagnostic. — PELLOUX (A.) et DECOURT (PH.). Essais de destruction, dans la pratique des triatomides vecteurs de la maladie de Chagas par le S. P. N. (Sulphos). — PELLOUX (A.) et DECOURT (PH.). Toxicité du S. P. N. (Sulphos) pour *Argas persicus*. — PELLISSIER (A.) Isolement d'un ultravirus dans un foyer d'ictère épidémique sévissant en Oubangui (A. E. F.). II. Etude expérimentale. — TISSEUIL (J.). Réaction d'accélération négative dans la lèpre cutanée, positive dans la lèpre tuberculoïde.

SÉANCE DU 9 FÉVRIER 1949

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

BRAUN-BLANQUET (Mlle M.). A propos de l'activité de l'essence de *Chenopodium ambrosioïdes*. — CECCALDI (J.), PELLISSIER (A.) et ARNOULT (H.). Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine par la Pentamidine administrée par voie intraveineuse. — COUTELEN (F.), COCHET (G.) et BIGUET (J.). Présence d'*Hymenolepis nana* dans le nord de la France. — COUTELEN (F.), COCHET (G.) et BIGUET (J.). Fréquence de *Giardia intestinalis* chez les très jeunes enfants, âgés de 2 à 6 ans, de la région du Nord. — DECOURT (PH.). Sur le cycle exo-érythrocytaire du paludisme (nature comparée du protozoïte et du métazoïte). — FLOCH (H.) et ABONNENC (E.). Sur l'identification de *Trypanosoma conorrhini* (Donovan, 1909) ; sa présence en Guyane française. — GRENIER (P.) et DOUCET (J.). Simulies de Madagascar (*S. buckleyi* de M. ; *S. neireti* Rbd., ♀, nymphe, larve ; *S. Milloti* n. sp., ♀, nymphe, larve ; *S. ruficorne* Macq.). — KOCH (H.) et HOLSTEIN (M.). Sur un cas de fièvre africaine à tiques à Bobo-Dioulasso (Haute Volta). — MAUZÉ (J.). A propos du traitement de la maladie de Hansen par la Diasone. — MONTEL (L. R.). Le pian tertiaire, maladie sociale.

ALLOCUTION DE M. LE PRÉSIDENT

Mes chers Collègues,

Cette première séance de l'année nouvelle marque dans la vie de notre Société une étape entre les douze mois dont s'enrichit son passé et ceux-là mêmes qui constituent l'an 1949, son avenir immédiat. Illusion peut-être que de penser suspendre la marche inéluctable du temps au cours de ces instants qui nous réunissent aujourd'hui, mais combien excusable puisqu'elle nous donne l'occasion de condenser en une brève révision ses activités d'hier, gages de sa vitalité. De ce fait ne sommes-nous pas pardonnés de cette prétention à transmuer en réalité ce qui n'est hélas qu'une apparence ?

Evoquons avant toute chose, le souvenir de nos collègues disparus : étrangers : S. I. Brug, des Pays-Bas; C. M. Wenyon de Grande-Bretagne que nous avions élu Membre d'Honneur, il y a deux ans à peine ; nationaux : P. Delbove, M. Fontoynont, L. Sasportas, Et. Sergent, E. Pinoy. Par leurs travaux, leurs communications, ils ont contribué au renom de notre Société, lui laissant ainsi l'acquis de leurs fructueuses études. Gardons leur mémoire, puisse-t-elle encourager l'émulation parmi les chercheurs de demain.

Nous avons élu, à l'occasion de nos séances annuelles, 2 Membres d'Honneur nationaux : MM. G. Blanc et C. Mathis et comblé 9 places vacantes parmi nos membres titulaires MM. H. Boiron, R. Favarel, P. Fort, R. Koerber, J. Languillon, R. Néel, Médecin Général Nicolle, L. Nodenot, R. Sigalas. Enfin, nos suffrages se sont portés sur 11 membres correspondants étrangers que nous avons été flattés d'accueillir : MM. P. J. Almanzar de Colombie, N. Ansari d'Iran, J. G. Baer de Suisse, J. Boyd d'Angleterre, R. Castex d'Argentine, R. L. Castillo d'Equateur, G. E. Davis des Etats-Unis, G. M. Findlay d'Angleterre, K. Lindberg de Suède, A. Machiavello du Pérou, F. Pick de Tchécoslovaquie.

Elargissant toujours les horizons de notre Société, nous lui procurons pour l'avenir la perspective d'intéressants travaux de la part de ses nouveaux correspondants.

Le 11 février 1948, nous avons dédié notre séance à la mémoire

d'un de nos Présidents Fondateurs, FÉLIX MESNIL. Nous avons ainsi réaffirmé sa présence parmi nous, en dépit des 10 années qui se sont écoulées depuis sa mort prématurée et, pour nous inspirer de son exemple, exalté le souvenir de ses créations, de ses travaux, de ses conseils, de l'influence déterminante qu'il exerçait sur ses élèves dispersés au delà des mers, encourageant leurs essais dans sa correspondance et guidant leurs tâtonnements.

Le relevé de l'ensemble des communications et mémoires qui ont occupé nos séances de l'année donne un total de 95 publications très diverses, touchant à l'épidémiologie, la prophylaxie, la pathogénie, l'anatomie pathologique, l'hématologie, la parasitologie, la microbiologie, la mycologie, l'entomologie, la pathologie animale, la symptomatologie, la thérapeutique pour laquelle j'ouvre une parenthèse, afin de rappeler les résultats prometteurs obtenus par l'application de la conessine dans l'amibiase et du diamidinophénoxypentane administré par voie buccale aux victimes de la trypanosomiase humaine africaine. D'importants mémoires traitant des Rickettsioses humaines et animales en Afrique Equatoriale Française ont provoqué d'instructives controverses. Et, puisque l'occasion m'en est offerte, j'émettrai le vœu que soient résumées en de courtes notes les interventions de ceux d'entre nous qui prennent part aux discussions soulevées par de captivants exposés. Jointes aux communications qui les ont occasionnées ces notes en préciseront la portée, en même temps qu'elles renseigneront les lecteurs sur les arguments ainsi présentés.

C'est encore au cours d'une de nos séances que nous fut projeté un film documentaire sur les mutilations rituelles des organes génitaux en Afrique Equatoriale Française, enregistré par M. l'Administrateur des Colonies SOUVENT. Nous avons été ainsi conduits à méditer sur l'œuvre médicale en Afrique et sur les responsabilités qui nous incombent si nous voulons mettre à l'abri des dangers d'infections l'adolescence de certains de ces territoires.

Cette conjoncture m'amène à exprimer nos remerciements au service photomicrographique de l'Institut Pasteur qui n'a pas seulement effectué cette projection mais encore ne nous marchande jamais son concours. Son habituelle serviabilité permet la présentation des documents photographiques qui accompagnent des exposés dont se trouve renforcée la valeur.

Tel est le tout récent passé de notre Société. Son avenir, mes chers collègues, ne doutons pas qu'il ne soit encore plus florissant. Il m'est dès lors facile de souhaiter à tous nos Membres de persévérer dans la voie de la recherche réfléchie, discutée, critiquée, cette recherche qui ne satisfait jamais et qu'il faut reprendre encore et toujours pour en faire jaillir parfois l'éclat qui jalonne

les sentiers du progrès ; de travailler avec constance, loyauté, foi, sans trop négliger l'apport des aînés, ces précurseurs sur lesquels d'ardents enthousiasmes ont tendance à jeter prématurément le linceul de l'oubli. Je souhaite que l'intérêt de nos séances vous attire en grand nombre et que vous leur apportiez votre vivace contribution entretenue par vos argumentations et la finesse de vos examens : vous en tirerez de légitimes satisfactions. Je vous présente ces vœux en toute persuasion, convaincu que l'union de nos efforts adonnés au progrès de la pathologie tropicale est un appoint modeste certes mais indiscutable à cette résurrection de la France qui est notre ferme espoir.

Avant de consentir au temps de reprendre sa marche, permettez que j'adresse mes remerciements cordiaux à tous les membres de notre Bureau : nos Vice-présidents, nos Secrétaires généraux, notre fidèle Trésorier, nos Secrétaires des Séances, aux Membres de notre Conseil et de nos Commissions, à la Secrétaire de notre Centre de Documentation.

Enfin, je tiens essentiellement à exprimer toute la reconnaissance de notre Société à trois de ses Membres dont la libéralité nous a apporté un grand réconfort et un large espoir. Nul témoignage plus sincère de leur plein attachement à son destin ne pouvait lui être donné que par leur généreuse donation. Elle est un encouragement à la poursuite de cette lutte qu'elle mène avec confiance contre d'incessantes difficultés. Je leur dis nos remerciements.

NÉCROLOGIE

CHARLES MORLEY WENYON (1878-1948)

M. E. ROUBAUD. — Mes chers collègues, j'ai le profond regret de faire part à la Société de la disparition d'une des personnalités les plus sympathiques et les plus marquantes parmi nos collègues étrangers, le docteur CHARLES MORLEY WENYON. Son état de santé allait en déclinant depuis de longs mois ; il s'est éteint brusquement à Londres, le 24 octobre dernier, à la suite d'une crise cardiaque.

Né à Liverpool, le 24 mars 1878, C. M. WENYON passa sa première enfance en Chine méridionale, où son père fut un des pion-

niers de l'action médicale missionnaire. Il revint ensuite en Angleterre et s'orienta vers la médecine et les Sciences médicales. Après avoir effectué ses études à l'University College et au Guy's Hopital de Londres, il fut désigné en 1905 comme Protozoologiste, auprès de Sir PATRICK MANSON, à l'Ecole de Médecine et d'Hygiène tropicale. En 1906, il accompagna au Soudan Sir ANDREW BALFOUR et se trouva immédiatement à pied d'œuvre pour y entreprendre, dans un domaine important et varié, des recherches multiples en rapport avec sa spécialisation protozoologique. En particulier, les problèmes de la leishmaniose qu'il étudia un peu plus tard à Bagdad, à Alep et à Malte, devaient l'amener à devenir par la suite une autorité en la matière.

En 1914, il fut nommé Directeur de Recherches au Wellcome Bureau of Scientific Research et, lorsque survint la première guerre mondiale, fut naturellement appelé à faire bénéficier les services médicaux britanniques, sur les théâtres d'opérations exotiques, de ses hautes connaissances sur les infections diverses qui relèvent plus particulièrement du champ d'action des Protozoaires pathogènes. Il fut d'abord adjoint comme conseiller technique aux Services de l'Egypte, de l'Inde, de la Mésopotamie, puis, désigné comme malariologue consultant auprès des forces britanniques de l'Expédition de Salonique. Pendant cette nouvelle période d'activité sur le terrain, il s'attacha plus spécialement, entre autres, à l'étude de la dysenterie amibienne et du paludisme, les deux grandes endémies les plus redoutables auxquelles se heurta le commandement allié des Armées d'Orient.

La guerre de 1914-1918 terminée, WENYON demeura encore quelques mois à l'armée britannique de la Mer Noire, puis, en 1920, il vint reprendre sa place au Wellcome Bureau. Quatre ans plus tard, il succédait comme Directeur Général à Sir ANDREW BALFOUR. Il s'attacha d'une façon heureuse à faire de cet Etablissement un centre important de formation pour les Parasitologues et médecins tropicaux. Par la suite, il fut désigné comme Directeur de la Wellcome Research Institution et Directeur de Recherches à la Fondation Wellcome. Il exerça ses fonctions jusqu'à l'âge de la retraite, en 1944, où il abandonna la Direction de l'Institut Wellcome, tout en conservant, auprès de la Fondation, une activité comme consultant de Médecine tropicale.

Il serait bien difficile d'énumérer tous les sujets de recherches auxquels s'est attaché C. M. WENYON. Mais son œuvre la plus précieuse, celle qui a le plus contribué à répandre son nom fut le beau traité de Protozoologie qu'il mit sur pied en 1926 et qui n'a cessé de connaître le plus grand crédit dans les laboratoires consacrés à la Protozoologie médicale.

WENYON fut Hon. Secrétaire de la Royal Society of Tropical

Medicine, depuis 1920 jusqu'en 1945, où il en devint président. Il reçut en 1946 la médaille d'or THEOBALD SMITH et en 1947 la médaille MANSON.

Mais ce n'est pas seulement dans son propre pays que ses travaux et ses mérites furent distingués. En 1945, il fut élu membre d'honneur de l'Académie des Sciences de New-York. En France, nous le tenions en considération particulière. Il fut un de ceux, parmi les savants britanniques, qui contractèrent avec nos laboratoires les liens les plus assidus et les plus courtois. Il comptait parmi les familiers du service de F. MESNIL. Son abord sympathique, franc, jovial, joint à une parfaite connaissance de la langue française, rendaient ses relations particulièrement agréables et amicales. La rosette de la Légion d'Honneur, qu'il avait reçue en 1933, achevait de le faire considérer comme l'un des nôtres.

La Société, à laquelle il appartenait depuis 1912 et qui récemment l'avait porté sur la liste de ses Membres d'Honneur, adresse un hommage ému à la mémoire de ce très regretté collègue.

ERNEST PINOY
(1873-1948).

M. A. SICÉ. — J'ai le regret de vous annoncer le décès survenu à Paris, le mois dernier, d'ERNEST PINOY, membre fondateur de notre Société.

Nous ne rencontrerons plus ce collègue affable dont l'esprit pénétrant le portait à instruire, non sans humour, ceux qui, faisant appel à sa science de mycologue, s'aventuraient à lui demander de les éclairer sur ces champignons pathogènes dont les méfaits, dans les régions tropicales, ne nous sont que trop connus.

PINOY était venu à la médecine, après s'être adonné aux sciences physiques et naturelles : il était nanti de l'une et l'autre licences quand il commença ses études médicales. Attiré par l'anatomie pathologique, il avait été agréé par le professeur CORNIL dans son laboratoire. Il en resta le préparateur de 1897-1900. Docteur en Médecine, il entrait à l'Institut Pasteur en 1901, affecté au laboratoire du professeur BORREL. En 1907, il obtenait le grade de docteur-ès Sciences après une brillante soutenance de thèse, sur le rôle des bactéries dans le développement de certains myxomycètes.

PINOY avait, en effet, trouvé sa voie. Ses recherches sur la phagocytose des bactéries par les myxomycètes allaient l'amener à découvrir l'influence primordiale qu'exerce sur leur biologie l'association de bactéries. L'examen de cultures pures mixtes dans lesquelles le plasmode du myxomycète est associé à une seule espèce bactérienne lui permettait de constater : l'ingestion de ces bactéries par les

myxamibes, leur digestion grâce à une diastase voisine de l'amibiodiastase, enfin l'action favorisante exercée sur le développement de ces myxomycètes par certaines bactéries, l'inefficacité évidente de certaines autres.

Au cours de ses études sur les myxobactéries, observant l'évolution d'une myxobactérie, *Chaudromyces crocatus*, en présence d'une bactérie voisine de *Micrococcus luteus*, ensemencés conjointement sur le même milieu, il assistait à la bactériolyse du *Micrococcus* par *Chaudromyces crocatus* puis à l'apparition, sur les plages bactériolysées, d'appareils de fructification. C'était, sous l'action d'une cause nettement déterminée, la transformation d'une myxobactérie banale en un élément complexe, le changement d'une espèce en une autre.

J'en viens à ses travaux sur la pathogénie des mycoses, à ses nombreuses expériences, tandis qu'il cherchait et parvenait à reproduire chez l'animal ces tuméfactions inflammatoires déterminées par la prolifération du champignon parasite et dont il n'avait pas été possible jusque-là d'obtenir l'inoculation et de provoquer l'évolution sur les animaux de laboratoire.

Cette suite de travaux remarquables lui avait fait confier les leçons de mycologie dans le cycle des cours de Microbiologie générale de l'Institut Pasteur.

Tel fut le chercheur. Mais il y avait en lui un autre enthousiasme créateur, l'amour d'un art, dont il confiait la noble interprétation à cet instrument complet, l'orgue. Pour charmer et détendre son esprit, ses doigts ont souvent fait vibrer les grandes orgues de Notre-Dame, chantant avec toute l'ampleur de leur voix, les fugues qu'il avait composées.

Il avait aussi un culte, celui de la Patrie : pour la servir, il contracta en 1917 un engagement volontaire en dépit d'un précaire état de santé, incompatible avec le métier des armes.

Cette décision marque dans sa vie une nouvelle étape : envoyé au Maroc pour y servir militairement, il se laissa gagner par cette Afrique franco-musulmane. Après la guerre, l'Université d'Alger devait l'accaparer, par sa Faculté des Sciences d'abord, dont il fut un Maître de Conférences puis un Professeur sans Chaire de Botanique, sa Faculté de Médecine ensuite qui le nomma en 1925, professeur de Parasitologie et de Microbiologie.

Membre correspondant de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine, ancien Président de la Société mycologique de France, lauréat de l'Institut par deux fois, PINOY était titulaire de la croix de la Légion d'Honneur.

En votre nom, je présente à Mme PINOY et à ses enfants l'hommage respectueux de nos sentiments d'affliction et de regrets.

ETIENNE SERGENT
(1878-1948)

M. A. SICÉ. — L'un des doyens de la Société de Pathologie Exotique, ETIENNE SERGENT, de l'Institut Pasteur d'Algérie, n'est plus. Il a contribué pendant 40 ans au rayonnement de notre Société.

Les travaux sur le paludisme et sa prophylaxie qu'il a réalisés, tantôt isolément, tantôt conjointement avec son frère, EDMOND SERGENT, Directeur de l'Institut Pasteur d'Algérie, ont dans une large mesure ouvert à la colonisation, dont ils ont permis l'épanouissement, bien des terres inhospitalières de ce territoire de l'Afrique du Nord. « Il vient toujours d'Afrique quelque chose de nouveau », a écrit PLINE; de cet Institut Pasteur d'Algérie, où s'est passée sa carrière scientifique, ETIENNE SERGENT a rendu aux populations décimées la possibilité de vivre.

L'*Histoire d'un marais algérien* parue en 1947 résume, dans son magistral exposé, les péripéties de la lutte engagée sans rémission, par les deux frères, contre l'endémie paludéenne. Si cette histoire est apparemment circonscrite aux marécages dangereux et infestés des Ouled Mendil, elle n'en illustre pas moins l'action tenace et méthodique d'hygiénistes obstinés à triompher des embûches du terrain. Car ils ont effectivement vaincu le marais, annihilé les gîtes multiples qu'il offrait à l'évolution de l'anophèle, semant la mort sur ces terres aujourd'hui métamorphosées, prospères, habitées par des cultivateurs auxquels elles procurent désormais des récoltes qui leur étaient jadis interdites.

Mais cette Histoire franchit les frontières de l'Algérie. N'est-ce pas dans une toute autre partie du bassin méditerranéen, dans cette Macédoine caractérisée par ses collections d'eau stagnante, qu'ETIENNE SERGENT affronte avec son frère « l'hydre du Vardar » qui, en 1916, réalisait l'anéantissement de l'Armée Française d'Orient ? Une mission sur place leur permet de dresser un plan de campagne antipaludique.

Les *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, en septembre 1932, rapportent les propositions nettement formulées des docteurs EDMOND et ETIENNE SERGENT, elles sont simples mais péremptoires : quinisation préventive, la quinine devient une ration quotidienne cessant d'être un médicament, contrôle de cette quinisation, recherche de l'altitude car les hauteurs sont pauvres en gîtes, elles rompent la chaîne anophèle-homme, leurs indices endémiques sont plus faibles, comblement des flaques d'eau, drainage des eaux stagnantes, protection mécanique.

L'exécution contrôlée de ces prescriptions a sauvé l'Armée

d'Orient : le nombre des décès. de 379 en 1916, a passé à 54 en 1918 et ce sera l'année de l'offensive victorieuse.

Les recherches et les observations d'ETIENNE SERGENT ont progressivement précisé cette résistance à l'infection paludéenne consécutive à une première atteinte dont l'organisme du malade a triomphé : nous arrivons à la notion de prémunition qui, dans l'immunité acquise, prend une place importante.

Sa puissance de travail l'a conduit à bien d'autres acquisitions scientifiques : identification du trypanosome agent pathogène du debab chez le dromadaire, intervention des phlébotomes dans la propagation du bouton d'Orient, découverte d'une nouvelle myiase humaine.

Je ferai encore mention de ses travaux concernant la thérapeutique et la prophylaxie du paludisme par les médicaments synthétiques ; la transmission du goitre endémique par un insecte piqueur ; les observations de la troisième campagne contre les Acridiens (*Schistocerca peregrina* Ol.) en Algérie ; le venin des scorpions d'Algérie et l'utilisation d'un sérum capable d'en neutraliser les effets ; les piroplasmoses.

Diverses étaient ses activités : n'a-t-il pas abordé l'anthropométrie judiciaire par son étude sur l'index digital ?

Tel est celui dont notre Société déplore la perte. ETIENNE SERGENT a été un robuste ouvrier de l'expansion française au service des populations algériennes, de ce rapprochement confiant des races qui cohabitent sur des terres améliorées par ses constants efforts.

En votre nom, j'adresse les vives sympathies et l'expression émue des sincères regrets de notre Société à Mme ETIENNE SERGENT, à ses enfants, à notre collègue EDMOND SERGENT qui voit s'éclipser brusquement son compagnon de toujours, *alter ego* qui lui était cher, dont les créations jalonnèrent les étapes de l'Institut Pasteur d'Algérie.

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

MATHIS (C.) et PONS (R.). — *Manuel de pathologie exotique*, Presses universitaires de France, Paris, 1948 (Présenté par R. DESCHIENS).

VAN THIEL (Ph.). — *The leptospiroses*, Presse universitaire, Leyde, 1948 (Présenté par G. STEFANOPOULO).

GOARNISSON (J.). — *Guide médical africain*, Presses missionnaires, Paris, 1948 (Présenté par R. DESCHIENS).

ORLANDINI (P.). — *Le médecin nomade*. Plon, Paris, 1948 (Présenté par G GIRARD).

COMMUNICATIONS

L'ADÉNOIDISME EN INDOCHINE

Par Ch. MASSIAS (*)

En 1933, j'ai attiré l'attention sur l'extrême fréquence en Indochine de l'adénoïdisme, des végétations adénoïdes et de l'hypertrophie des amygdales.

D'une enquête faite en Cochinchine j'avais conclu que chez les garçons vietnamiens de moins de dix ans 48 o/o, chez ceux âgés de 10 à 16 ans 58 o/o avaient des végétations adénoïdes ; ce qui fait 54 o/o de porteurs de végétations chez les garçons âgés de 6 à 16 ans. Les garçons cambodgiens de même âge étaient adénoïdiens de 6 à 10 ans dans la proportion de 48 o/o, de 10 à 16 ans dans la proportion de 33 o/o, soit 36 o/o de 6 à 16 ans.

28 o/o d'adénoïdiennes chez les filles vietnamiennes de 6 à 10 ans, 30 o/o chez les filles de 10 à 16 ans.

L'hypertrophie des amygdales palatines était observée suivant les taux suivants :

Chez les garçons vietnamiens de 6 à 10 ans : 34 o/o.

Chez les garçons vietnamiens de 10 à 16 ans : 36 o/o.

Chez les filles vietnamiennes de 6 à 10 ans : 27 o/o.

Chez les filles vietnamiennes de 10 à 16 ans : 25 o/o.

Chez les garçons cambodgiens de 7 à 16 ans : 22 o/o.

La proportion des garçons vietnamiens adénoïdiens est supérieure de 19 o/o à celle des filles.

L'adénoïdisme atteint un peu plus de la moitié de l'enfance, l'hypertrophie des amygdales est rencontrée chez 42 o/o des enfants.

Chez le nourrisson, l'adénoïdisme est extrêmement fréquent, de même chez l'enfant du deuxième âge, avec des complications infectieuses d'une fréquence considérable.

Le docteur Vu Huu Hien a consacré sa thèse (Hanoï, 1943) à cette question, sur laquelle j'ai toujours insisté. Il a constaté un adénoïdien sur quatre enfants au Tonkin, en appelant adénoïdien tout enfant chez qui l'opération est indiquée. Il a constaté l'extrême fréquence des otites, otorrhées chroniques, otorrhée et hypoacousie.

(*) Séance du 10 novembre 1948.

Sur les enfants entrant pour affections diverses dans le service de clinique médicale infantile, il a trouvé 17 o/o de porteurs de végétations adénoïdes. Dans les écoles, il a constaté 37,8 o/o de porteurs de végétaux adénoïdes.

CHESNEAU a constaté dans la province de Thanh-Hoa, 10 o/o d'adénoïdiens.

La tuberculose ne joue pas le rôle étiologique essentiel. Nous avons vu que la cutiréaction tuberculinique n'est positive chez les mêmes enfants que dans une proportion de 25 o/o.

L'hérédo-syphilis joue un rôle plus actif. Nos recherches systématiques de la réaction de Wassermann, faites chez toutes les accouchées, nous ont montré que la réaction est positive dans une proportion de 30 o/o.

Ce qui nous paraît capital, ce sont les carences de nutrition qualitatives et quantitatives en protides, en vitamines. Le lymphatisme des muqueuses est la conséquence d'une dystrophie à pathogénie complexe alimentaire, infectieuse, avitaminosique. Le nourrisson indochinois est très fréquemment atteint d'état spasmo-lymphatique, de tétanie, de spasmophilie. Des infections réitérées des voies digestives et respiratoires, des carences multiples produisent un abaissement des fonctions endocriniennes de croissance. Le squelette est mal développé, la croissance staturale est insuffisante, le rachitisme est fréquent, la voûte palatine est ogivale, la fosse nasale s'atrophie, la cloison nasale s'hypertrophie, se dévie, les cornets inférieurs s'hypertrophient, l'arcade supérieure se développe mal, les dents sont mal implantées, souvent cariées précocement, le thorax est étroit, l'obstruction nasale conduit à l'insuffisance respiratoire.

L'adénoïdisme est une véritable maladie sociale.

Clinique médicale de la Faculté de médecine d'Hanoï.

BIBLIOGRAPHIE

CHESNEAU. — En marge de l'inspection médicale des écoles. *Ann. Méd. et ph. colon.*, 1938, 341.

MASSIAS (Ch.). — Enquête sur les végétations adénoïdes et l'hypertrophie des amygdales. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1933, 580-584.

— L'adénoïdisme en Cochinchine. *Rev. Col. Méd. et Chir.*, 15 janvier 1934.

— L'adénoïdisme en Cochinchine. *Rev. Laryngol. Oto. et Rhinologie* (de Portmann), 1936, février.

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA FIÈVRE RÉCURRENTE A TIQUES DAKAROISE

Par H. BOIRON (*)

Depuis quelques années nous nous livrons, à l'Institut Pasteur de Dakar, à quelques recherches sur la symptomatologie, le diagnostic clinique et bactériologique, le traitement, le réservoir de virus et l'agent infectieux de la fièvre récurrente sénégalaise (1). Au cours de cette étude, nous avons eu la curiosité de procéder à une enquête épidémiologique sur les cas de récurrente diagnostiqués chez l'homme au cours des années 1946 et 1947 ; nous avons pu réunir ainsi une somme de renseignements concernant soit des malades que nous avions pu interroger à loisir, soit des sujets dont l'observation détaillée de la maladie nous a été communiquée ; dans 92 cas, nous avons pu obtenir avec une précision suffisante le lieu où avait pu se produire la contamination. Nous retiendrons pour notre étude ces 92 cas. Ces 92 malades comprennent 58 Européens et 34 Africains, première constatation digne d'intérêt si l'on songe que l'élément européen ne dépasse pas 1/10 de la population de Dakar ; il est possible que l'indigène vienne moins souvent que l'Européen au médecin et qu'ainsi sa récurrente demeure quelquefois ignorée ; il se peut également qu'un facteur racial ou une atteinte ignorée dans l'enfance confèrent à l'autochtone une certaine résistance au spirochète. Mais en poursuivant notre enquête, nous avons noté que de ces 92 malades, 79 (les 58 Européens et 21 indigènes) habitent la ville dite européenne appelée plus simplement Dakar, tandis que 13 sont logés à Médina, la ville indigène ; or, les malades habitant Dakar n'ont pas l'occasion d'aller régulièrement à Médina alors que plusieurs des malades logés à Médina viennent chaque jour travailler à Dakar. Il y a donc plus de récurrentes à Dakar qu'à Médina.

L'importance d'un facteur géographique local étant reconnue, comment en expliquer la cause ? Nous avons d'abord pensé au rat. Il est difficile de préciser si la densité murine est plus importante à Dakar qu'à Médina, elle est grande dans les deux cités. Au cours d'une enquête récente, sur le réservoir de virus de la fièvre récurrente sénégalaise, nous avons noté le lieu où avait été

(*) Séance du 13 octobre 1948.

capturé chaque animal pris au piège ; l'indication du lieu de capture nous a permis de déterminer que le taux d'infestation des rongeurs pris au piège à Médina est très voisin de celui des rats capturés à Dakar et n'explique pas que l'homme puisse contracter une récurrente plus facilement à Dakar qu'à Médina. L'homme et le rat éliminés, il nous restait à rechercher du côté de l'ornithodore la cause de cette différence dans la contagion.

Nous connaissons depuis 1932 l'agent transmetteur de l'infection récurrentielle, *Ornithodorus erraticus* ; cette découverte de Durieux (4) place dans une position intermédiaire la récurrente dakaroise qui, due au virus de l'Afrique Equatoriale, se trouve transmise par le vecteur hispano-africain du Nord. Nous avons toujours noté qu'il est difficile et rare de trouver des ornithodores à Médina alors qu'il est facile d'en recueillir à Dakar ; pourquoi ? parce que l'ornithodore est récolté dans les terriers de rats et que l'on ne trouve à peu près pas de terriers à Médina. En effet, dans sa presque totalité, Médina est construite sur le sable, ses chemins sont sablonneux, ses habitations sont pour la plupart des baraques de bois, dont les parois, soutenues par quelques piliers plantés dans le sol, reposent à même le sable. Dans ces quartiers sablonneux, il n'y a pas de terriers parce que le sable, fin et sec, ne tient pas et comble aussitôt les trous que peuvent pratiquer les rongeurs. Au contraire, la ville de Dakar est construite sur terrain argileux, la nature du sol est donc favorable au creusement des terriers qui sont très abondants ; il existe également des terriers dans les soubassements de certaines maisons de Médina construites en brique et terre ou ciment. Or, nous savons qu'*Ornithodorus erraticus* n'aime pas la sécheresse, qu'il appartient, comme le caractérise heureusement Colas-Belcour (2), « à un groupe d'ornithodores nettement *hygrophile* » ; c'est pour cela qu'il vit dans des terriers susceptibles de lui procurer, en même temps que sa subsistance, les conditions d'humidité relative nécessaires à son existence. Lorsque ce *microclimat* est réalisé, nymphes et adultes peuvent jeûner pendant de longs mois ; nous conservons par exemple en atmosphère humide des nymphes d'*Ornithodores erraticus* qui sont actuellement toutes vivantes et en bon état après avoir été gorgées pour la dernière fois, un premier lot de 11 le 25 octobre 1946 et un deuxième lot de 14 le 9 décembre 1946. Par contre, des nymphes et adultes de la même souche placés à sec les uns dans un tube, d'autres dans du sable, n'ont survécu que quelques jours alors qu'*Ornithodorus moubata* placé dans les mêmes conditions est capable de résister plusieurs années. Mais si les nymphes et adultes d'*Ornithodorus erraticus* résistent volontiers au jeûne, il n'en est pas de même des larves qui réalisent ce quadruple danger d'être infiniment petites, agiles, voraces et de

piquer sans provoquer, quoi qu'en dise VELU (5), de sensation douloureuse (nous en avons une expérience personnelle bien involontaire). En l'absence du rongeur, son nourrisseur habituel, l'ornithodore aux différents stades de son évolution, mais principalement au stade larvaire, cherche à se procurer ailleurs son repas de sang ; cet acarien, ainsi que l'a très justement remarqué DELPY (3), « semble posséder, en ce qui concerne les hôtes, une grande tolérance » ; il trouve quelquefois dans son voisinage immédiat le hérisson ou un petit reptile saurien du genre varan, très répandu à Dakar ; il peut également rencontrer l'homme. Or, nos recherches sur la spirochétose murine dakaroise nous ont montré que le sang de 18,5 o/o des rongeurs est contagieux en permanence et nous savons que l'infection à spirochètes récurrents est héréditaire chez la tique ; si l'on veut bien se souvenir de ces notions, on admettra aisément que bon nombre d'ornithodores soient susceptibles de transmettre la maladie, ce que nous avons pu confirmer régulièrement.

Ces constatations suffisent à expliquer les variations de l'indice de contamination dans Médina et dans Dakar, ces deux centres proches l'un de l'autre mais qui se distinguent nettement par la nature de leurs matériaux d'habitations et principalement par celle de leur sol.

En résumé, la récurrente à tiques est plus fréquente à Dakar, dans la ville européenne que dans la ville indigène. L'explication de cette réalité, à première vue paradoxale, réside dans la connaissance de la biologie de l'ornithodore. Nous avons pu constater en effet que la ville européenne offre au vecteur de la récurrente sénégalaise des conditions de vie plus favorables que la ville indigène ; il est donc normal qu'il y ait plus d'ornithodores et par conséquent plus de personnes atteintes de fièvre récurrente à Dakar qu'à Médina.

Institut Pasteur de l'A. O. F., Dakar.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOIRON (H.). — *Maroc Medical*, juillet 1944, n° 247, p. 197 ; octobre-novembre 1944 n° 249, p. 276 ; octobre-novembre 1944, n° 249, p. 277.
— *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1947, LXXIII, n° 1, p. 49.
— *Bull. Médical de l'A. O F.*, à paraître.
— *Bull. Soc. Path. Exot.*, à paraître.
2. COLAS-BELCOUR (J.). — *Arch. I. P. Tunis*, 1930, XIX, p. 1.
3. DELPY (L.-P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, XL p. 90.
4. DURIEUX (C.). — *Bull. Soc Path Exot.*, 1932, XXV, p. 13.
5. VELU (H.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1919, XII, p. 99.

NOTE SUR UNE INFECTION ACCIDENTELLE AVEC UNE SOUCHE DE *TRYPANOSOMA GAMBIENSE*

Par L. NODENOT (*)

Un préparateur du service d'Entomo-Parasitologie s'est contaminé accidentellement, en décembre 1947, avec la souche « Yaoundé » conservée par passages de sang à sang sur cobaye, rat et souris depuis 1934 L'infection s'est manifestée, 10 jours après, par une fièvre intermittente régulière à accès bi-quotidiens avec température élevée (plus de 40°), céphalée violente et persistante, maux d'oreilles hypoacousie, embarras gastrique. vertiges, anorexie et paraparésie. Il n'y avait pas de ganglions palpables, mais la rate était percutable jusqu'au rebord costal. Les urines étaient normales. Les trypanosomes pullulaient dans le sang. Le liquide céphalo-rachidien était normal. Le malade a été traité dans le service du docteur Martin, à l'hôpital Pasteur, avec l'iséthionate de Lomidine en solution à 10 o/o dans l'eau distillée tiède. On lui a fait, à jour passé, cinq injections intramusculaires de 200 mg. du produit ; pour son poids de 61 kg., cette dose correspond sensiblement à 3 mg. par kilogramme corporel (Un peu plus de 3 mg. 25 pour être plus précis). Comme sa tension artérielle était faible (9/6 au Vaquez). on lui a administré, en même temps, une injection quotidienne de Syncorthyl. Dès le lendemain de la première dose de Lomidine, les trypanosomes n'étaient plus visibles en goutte épaisse, puis la température est tombée et l'état général s'est rapidement amélioré pendant que la rate revenait à des dimensions normales et que la surdité disparaissait.

Cependant, le sujet se plaignait de douleurs dans la région fessière gauche où on sentait une induration de la dimension d'une noisette, douloureuse à la palpation, faisant corps avec le plan profond. La peau, de coloration et d'épaisseur normales, était mobile.

Après 8 jours de repos, on reprend le traitement par le chlorhydrate de Lomidine (ampoules de 5 cm³ de solution à 5 o/o renfermant, chacune, 100 mg. du produit) aux mêmes doses et au même rythme que précédemment. Après la première injection, le patient a signalé un goût amer dans la bouche avec sensation de constriction du pharynx et une recrudescence de la douleur fessière avec sensation de faiblesse et d'engourdissement dans tout le mem-

(*) Séance du 13 octobre 1948.

bre inférieur correspondant. La marche était difficile et il se fatiguait rapidement. Il n'y a pas eu de modification de la tumeur déjà signalée, ni de la couleur de la peau à ce niveau. Après la deuxième injection, ces symptômes sont devenus plus violents, de même, après la troisième. Les urines étaient toujours normales, la tension artérielle inchangée (9,5/6 au Vaquez).

On interrompit le traitement sur une dose totale de 1 g. 600, soit : 1 g pour la première série et 0 g. 600 pour la deuxième.

L'amertume de la bouche, la douleur fessière et la sensation d'engourdissement ont persisté pendant 6 semaines. Entre temps, un examen de contrôle donnait un résultat négatif dans le sang, en goutte épaisse et après triple centrifugation. Une ponction lombaire amenait un liquide céphalo-rachidien normal.

Depuis cette époque, un nouveau contrôle a donné le même résultat que le premier.

En somme, nous avons eu un cas de maladie du sommeil arrivée d'emblée à la phase sanguine avec envahissement massif du sang. La douleur au point où ont été faites les injections médicamenteuses, la tumeur fessière accompagnée d'engourdissement et de faiblesse du membre inférieur correspondant, l'amertume de la bouche paraissent avoir été dues à une saturation de l'organisme par accumulation du médicament. Celui-ci a mis 6 semaines à s'éliminer en quantité suffisante pour que cessent ces symptômes d'intolérance.

Une observation semblable a été rapportée par le médecin-général Sicé, ici même, dans la séance du 10 juin 1947 (1). Il s'agissait d'un sujet jeune, déjà fatigué par d'autres thérapeutiques mal supportées (moranyl, émétique). Notre malade est âgé et son organisme a été saturé plus vite que l'aurait été celui d'un individu plus jeune dans les mêmes conditions que lui.

Notre observation est à rapprocher également de celle d'un autre trypanosomé venu récemment du Gabon. Cet homme, âgé de 30 ans à l'heure actuelle, est arrivé à Libreville le 20 février 1946. Il est parti en tournée le 24 février, soit 4 jours après, et est rentré le 4 mars après avoir été abondamment piqué par les glossines pendant son voyage dans la forêt, entre le rio Muni et la Monda. Le soir de son retour, mouillé par une tornade, il a eu une fièvre violente à type palustre. Admis à l'hôpital, il a fait, pendant 3 jours, de violents accès qui ne cédaient pas à la quinine et aucun parasite n'a pu être décelé dans son sang. Le 9, il sortait apparemment guéri, apyrétique depuis 2 jours. Le lendemain, la température montait encore à 41°. Un examen à l'état frais, entre lame et lamelle, de sang prélevé à la pulpe du doigt, révéla, enfin, les trypanosomes très nombreux (5 à 6 par champ microscopique). Il n'a jamais été noté d'hypertrophie ganglionnaire. Le liquide céphalo-

rachidien était normal. Le dernier examen de contrôle, pratiqué le 14 juillet 1948, a montré un sang et un liquide céphalo-rachidien normaux. Le malade paraît avoir été guéri avec 10 injections hebdomadaires de moranyl-tryparsamide en synergie, représentant une dose totale de : moranyl 6 g. 30 et tryparsamide 16 g. 30, faites du 29 mars au 31 mai 1946.

Comme chez notre préparateur, nous avons une trypanosomiase à évolution rapide dont la phase ganglionnaire semble ne pas avoir existé. Les trypanosomes paraissent être entrés tout de suite dans la circulation, ce qui explique la brièveté remarquable de la période d'incubation. Enfin, nous pourrons noter la curabilité du cas qui a été guéri avec une seule série de 10 injections de moranyl-tryparsamide en synergie.

(Laboratoire d'Entomo-Parasitologie de l'Institut Pasteur).

BIBLIOGRAPHIE

(1) *Bull. Soc. Pathol. exot.*, XLI, 1948, p. 159.

NOTE SUR L'ACTION CURATIVE DU DIAMIDINO-DIPHÉNOXYPENTANE ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE, DANS LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE

Par R. BEAUDIMENT, L. BROCHEN et Y. PEUZIAT (*)

L'action curative du diamidino-diphénoxypentane administré *per os* a été étudiée par L. LAUNOY et CL. JEANPIERRE (1) dans la Trypanosomiase expérimentale à *T. equiperdum* chez le rat. Les auteurs ont montré que des doses de 5, 7, 10, 15 et 20 mg. pour 100 g. de poids corporel ont blanchi les rats en moins de 48 heures mais n'ont pas eu d'action curative : tous les animaux ont en effet rechuté dans un laps de temps compris entre 10 et 40 jours.

L. LAUNOY et H. LAGODSKY (2) avaient déjà établi que, chez le rat infecté par *T. equiperdum*, la dose curative 100 p. 100 *par voie sous-cutanée* était de 1 mg. pour 100 g. de poids corporel.

La voie orale ne semblait donc pas devoir être retenue dans le traitement de la Typanosomiase expérimentale à *T. equiperdum* du rat.

En était-il de même dans la Trypanosomiase humaine ? Et d'abord

(*) Séance du 10 novembre 1948.

le tube digestif de l'homme s'avérerait-il capable de résorber le diamidino-diphénoxypentane (*) ?

Notre expérimentation a été conduite sur 21 nouveaux trypanosomés dépistés au Centre JAMOT, les uns en période lymphatico-sanguine, les autres en période de méningo-encéphalite, et tous porteurs de trypanosomes dans la circulation périphérique. Ces malades, sauf un (sujet n° 12 du tableau ci-contre), ont été traités pendant 5 jours consécutifs.

Les comprimés ont été distribués en une seule prise ou à doses fractionnées, à jeun, au moment des repas ou à différents moments de la journée. Les doses indiquées sur le tableau sont exprimées en milligrammes par kilogramme de poids corporel.

Examens de contrôle : la recherche des Trypanosomes dans le sang et les ganglions a été effectuée tous les matins, avant l'absorption du médicament, pendant 7 jours consécutifs.

Le 8e jour : ponction ganglionnaire ; prise de sang toutes les heures de 8 heures à 17 heures.

Ensuite : prise de sang et ponction ganglionnaire une fois par semaine pendant 3 semaines, puis : ponction lombaire, prise de sang et ponction ganglionnaire : 1 mois, 2 mois et 5 mois après la fin du traitement.

Résultats : 24 heures après l'absorption d'une dose de diamidino-diphénoxypentane variant de 20 à 30 mg. par kilogramme de poids corporel, les trypanosomes disparurent de la circulation périphérique et des ganglions dans 60 o/o des cas.

En fin de cure, après l'absorption d'une dose totale variant de 114 à 150 mg. par kilogramme de poids, répartie sur 5 jours, la stérilisation a été obtenue dans 100 o/o des cas, quelle que soit la période de la maladie.

Sur 9 malades en période lymphatico-sanguine : 2 ont rechuté, l'un au 8e, l'autre au 15e jour.

Sept malades sont toujours négatifs et gardent un L. C. R. normal ; 5 d'entre eux après 1 mois, les 2 autres après 5 mois d'observation.

Seul le recul du temps nous permettra d'avoir une idée plus précise du pourcentage de rechutes ou d'évolution en 2e période.

Tolérance : De premiers essais de tolérance du 2512 R. P. administré par voie buccale chez l'homme avaient été effectués en juin 1947 à l'Institut Pasteur de Brazzaville par TRINQUIER. Celui-ci a

(*) *Pour nous permettre de répondre à ces questions, la Société Parisienne d'Expansion Chimique a bien voulu mettre à notre disposition, des comprimés de Lomidine (dimethane sulfonate 4-4' diamidino-diphénoxypentane) dosés à 0 g. 25 en dichlorhydrate.*

Malades	Période de la maladie	1er jour		2e jour		3e jour		4e jour		5e jour		6e jour		7e jour		Dose totale par kg en millig	Observations
			Dose		Dose		Dose		Dose		Dose		Dose		Dose		
N° 1	2e	T+	7	T+	7	T—	7	T+	3,5	T+	3,5	T+	—	T+	—	28	Echec.
N° 2	2e	T+	10	T+	10	T+	10	T+	5	T+	5	T+	—	T+	—	41	Echec
N° 3	1re	T+	11,6	T+	11,6	T+	11,6	T+	7,7	T+	7,7	T+	—	T+	—	50	Echec
N° 4	1re	T+	16,3	T+	16,3	T—	16,3	T+	12,2	T+	12,2	T+	—	T+	—	73	Echec
N° 5	1re	T+	26,3	T+	26,3	T+	26,3	TO	17,5	TO	17,5	TO	—	TO	—	114	Stérilisation. — Reste négatif après 3 mois d'observation.
N° 6	1re	T+	27,6	T—	27,6	T+	27,6	TO	20,7	TO	20,7	TO	—	TO	—	124	Stérilisation — Reste négatif après 5 mois d'observation
N° 7	2e	T+	35,3	TO	35,3	TO	35,3	TO	26,5	TO	26,5	TO	—	TO	—	159	Stérilisation — Repris en traitement par synergie Moranyl-Tryparsamide
N° 8	2e	T+	20	TO	20	TO	20	TO	20	TO	20	TO	—	TO	—	120	Stérilisation — Repris en traitement par synergie Moranyl-Tryparsamide
N° 9	1re	T+	20	TO	20	TO	20	TO	20	TO	20	TO	—	TO	—	120	Stérilisation — Reste négatif après 1 mois d'observation
N° 10	1re	T+	20	TO	20	TO	20	TO	20	TO	20	TO	—	TO	—	120	Stérilisation — Décédé d'affection intercurrente
N° 11	1re	T+	20	T+	20	TO	20	T+	20	TO	20	TO	—	TO	—	120	Stérilisation — *Rechute* 15 jours après traitement
N° 12	1re	T+	20	T+	20	T—	20	T+	20	T—	20	T+	—	TO	20	140	Stérilisation — Reste négatif après 1 mois d'observation
N° 13	2e	T+	30	TO	30	TO	30	TO	30	T+	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Repris en traitement par synergie Moranyl-Tryparsamide
N° 14	2e	T+	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Repris en traitement par synergie Moranyl-Tryparsamide
N° 15	1re	T+	30	T+	30	T—	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — *Rechute* 8 jours après traitement
N° 16	1re	T+	30	T+	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Reste négatif après 1 mois d'observation
N° 17	2e	T—	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Repris en traitement par synergie Moranyl-Tryparsamide
N° 18	2e	T+	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Repris en traitement par synergie Moranyl-Tryparsamide
N° 19	1re	T+	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Reste négatif après 1 mois d'observation
N° 20	2e	T—	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Repris en traitement par synergie Moranyl-Tryparsamide
N° 21	1re	T+	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	30	TO	—	TO	—	150	Stérilisation — Reste négatif après 1 mois d'observation.

pu faire absorber sans inconvénients un comprimé de Lomidine par jour pendant 5 jours consécutifs, ce qui, pour une personne de 50 kg., représenterait une dose journalière de 5 mg. par kilogramme de poids corporel, et une dose totale de 25 mg. par kilogramme de poids corporel.

Cherchant à augmenter les doses pour obtenir la disparition des trypanosomes de la circulation périphérique et mettre ainsi en évidence le pouvoir d'absorption du tube digestif, nous avons observé que nos premiers malades toléraient bien des doses totales de 28, 41 et 50 mg. par kilogramme de poids corporel, réparties sur 5 jours. Les phénomènes d'intolérance apparurent avec des doses plus élevées : vomissements, diarrhée se manifestèrent dans la plupart des cas, sans être cependant la règle pour une dose déterminée : c'est ainsi que nos malades nos 8, 9 et 10 tolérèrent parfaitement des doses totales de 120 mg. par kilogramme de poids, tandis que des doses totales de 73 et 114 mg. par kilogramme de poids furent mal supportées par les malades nos 4 et 5.

Il y a lieu de noter également que les phénomènes d'intolérance apparurent dans les divers cas à des moments différents du traitement, aussi bien le premier jour qu'au cours des jours suivants ; les malades nos 15, 16 et 17 présentèrent des vomissements le premier jour après des doses de 30 mg. par kilogramme de poids et ne manifestèrent aucune intolérance pour des doses identiques les jours suivants ; les malades nos 18, 19, 20 et 21 absorbèrent sans incident les premières doses de 20 mg. et eurent des vomissements ou de la diarrhée au 2e, 3e ou 4e jour du traitement.

De tels facteurs individuels sont d'observation courante avec d'autres médicaments absorbés par voie buccale : dans le cas présent, ils sont particulièrement importants et rendent malaisée l'interprétation des résultats.

Pour tenter de remédier à ces phénomènes d'intolérance, nous avons, ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, varié les horaires de distribution et fractionné les prises dans la journée. Les résultats furent sensiblement les mêmes ; il semble cependant qu'il y ait intérêt à faire absorber les comprimés au moment des repas.

Conclusions :

1) Le tube digestif de l'homme est susceptible de résorber le diamidino-diphénoxypentane administré sous forme de comprimés de *Lomidine*.

2) Des doses de 114 à 150 mg. par kilogramme de poids administrées par voie orale ont permis d'obtenir des effets curatifs.

3) De telles doses sont le plus souvent mal tolérées.

4) Avec la Lomidine administrée par voie orale, il ne semble pas que l'on puisse prétendre à des résultats thérapeutiques comparables à ceux que l'on obtient actuellement par voie parentérale avec le même produit.

5) Le tube digestif étant capable de résorber la Lomidine, des doses faibles et bien tolérées, inopérantes du point de vue thérapeutique, pourraient s'avérer efficaces en prophylaxie. Seule, une expérience conduite sur une vaste échelle permettra de fixer la posologie prophylactique optima. Nous nous proposons de poursuivre une telle expérience.

Bibliographie

(1) Launoy (L.) et Jeanpierre (Cl.). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, séance du 12 février 1947 et séance du 9 juillet 1947.

(2) Launoy (L.) et Lagodsky (H.). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 11 juin 1945, vol. XXXIX, pp. 160 et 197.

TOXICITÉ DU S. P. N. OU SULPHOS (THIOPHOSPHATE o' DIÉTHYL o'' PARANITROPHÉNYL) SUR DES TRIATOMIDES VECTEURS DE LA MALADIE DE CHAGAS

Par A. PELLOUX et Ph. DECOURT (*)

Nos essais ont été effectués sur *Triatoma infestans* qui est le vecteur le plus commun de la maladie de Chagas au Brésil. Ils se divisent en deux séries : essais avec des poudres de talc imprégnées de S. P. N. à des concentrations variées ; essais d'émulsions de S. P. N. dans l'eau à diverses concentrations.

I. Essais de poudres toxiques (**). — Les triatomes sont placés, par lots de cinq, dans des boîtes de Petri de 10 cm. de diamètre, fermées par une toile métallique à mailles assez larges. Ces boîtes de Petri sont soumises à une pulvérisation avec des poudres imprégnées de S. P. N. à des concentrations allant de 1 p. 200 à 1 p. 2.000.

Pour les pulvérisations, nous utilisons un appareil monté au laboratoire et comportant une cloche, dans laquelle un courant d'air comprimé entraîne une quantité connue de poudre. Cette

(*) Séance du 13 octobre 1948.

(**) Pour ces essais nous avons utilisé la poudre de Rhodiatox contenant 0.5 o/o de T. D. P. et dilué dans du talc pour les concentrations inférieures.

poudre se dépose régulièrement sur le fond de l'appareil où sont placées les boîtes de Petri.

La quantité de poudre utilisée donne un dépôt de 0,5 mg. par cm². Chaque boîte est laissée pendant 5 minutes dans la cloche, afin que la poudre se dépose très régulièrement avant de les retirer pour les placer en observation. La toile métallique retient un peu de poudre, mais elle est nécessaire pour enfermer les triatomes qui, étant très agiles, ne resteraient pas dans la boîte de Petri pendant l'opération.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Concentration de la poudre en S. P. N.	Lots	Résultats après											
		4 heures			16 heures			24 heures			48 heures		
		M	*I*	*V*	*M*	*I*	*V*	*M*	*I*	*V*	*M*	*I*	*V*
1/200	*a*	3	2	0	5	0	0						
	b	4	1	0	5	0	0						
1/400	*a*	0	5	0	3	2	0	5	0	0			
	b	0	5	0	3	2	0	5	0	0			
1/600	*a*	0	3	2	0	5	0	5	0	0			
	b	0	1	4	0	5	0	4	1	0	5	0	0
1/800	*a*	0	0	5	1	4	0	5	0	0			
	b	0	1	4	3	2	0	5	0	0			
1/1.000	*a*	0	1	4	1	4	0	3	2	0	5	0	0
	b	0	3	2	1	4	0	3	2	0	5	0	0
1/1.500	*a*	0	0	5	0	5	0	1	4	0	5	0	0
	b	0	0	5	0	1	4	0	5	0	5	0	0
1/2 000	*a*	0	0	5	0	0	5	0	5	0	5	0	0
	b	0	0	5	0	0	5	0	1	4	5	0	0
Témoin	*a*	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5
	b	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5

Nota : *M* = nombre de morts; *I* = nombre d'intoxiqués ; *V* = nombre de vivants sans signes d'intoxications.

II. Essais de pulvérisations liquides toxiques (*). — Les triatomes sont placés dans des cages grillagées et verticales : le fond de la cage est en bois et représente approximativement les murs des habitations.

Les pulvérisations liquides sont faites à l'aide d'un bec fonctionnant à l'air comprimé. On utilise une quantité de liquide correspondant à un dépôt de 0 cm³ 01 par cm².

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau suivant :

(*) Nous avons utilisé pour ces essais l'émulsion de Rhodiatox contenant 5 o/o de S. P. N. avec un émulsifiant et une substance tampon et qui a été diluée dans l'eau pour obtenir les concentrations inférieures.

Concentration liquide en S. P. N	Lots	Observations après											
		16 heures			24 heures			48 heures			72 heures		
		M	I	V	M	I	V	M	I	V	M	I	V
1/2.000	a	0	5	0	0	5	0	0	5	0	5	0	0
	b	0	5	0	0	5	0	0	5	0	5	0	0
1/4.000	a	0	5	0	0	5	0	0	5	0	5	0	0
	b	0	5	0	0	5	0	0	5	0	5	0	0
1/6.000	a	0	4	1	0	4	1	0	5	0	Mortalité 100 o/o		
	b	0	5	0	0	5	0	1	4	0	après 5 jours		
1/10.000	a	0	3	2	0	4	1	0	4	1	Mortalité 100 o/o		
	b	0	1	4	0	4	1	0	5	0	après 5 jours		
Témoins	a	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5
	b	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5

Les observations successives montrent que les triatomes présentent immédiatement des signes d'intoxication très violents, puis, avant de mourir, restent immobiles pendant une période qui peut durer plusieurs jours.

Discussion. — On remarquera qu'à la concentration de 1 p. 2.000 la mort est obtenue un peu plus rapidement avec la poudre qu'avec l'émulsion liquide, mais qu'inversement, les signes d'intoxication débutent plus tôt avec l'émulsion qu'avec la poudre. On peut donc estimer que les deux préparations ont une activité sensiblement égale.

La toxicité du S. P. N. chez le chien par voie buccale a été établie par nous. Nous avons trouvé une dose léthale 50 à 0 g. 06 par kg. Le coefficient de sécurité, à la concentration de 1 p. 2.000, s'établit donc ainsi (1) :

$$\frac{0,06}{50} \times 2.000 \times 100 = 240.$$

Dans les conditions pratiques d'emploi, cette marge de sécurité étant très large (*), et les poudres ou solutions pouvant se répartir

(*) Pour la signification du coefficient de sécurité, voir la note précédente : « Sur la toxicité des insecticides et des molluscocides pour les vertébrés et les coefficients de sécurité nécessaires à leur emploi », par Ph. Decourt, R. Dupoux et A. Pelloux. Un coefficient de sécurité supérieur à 1 permet l'emploi du produit dans certaines conditions. Un coefficient supérieur à 10 met à l'abri d'un risque d'intoxication pour les vertébrés supérieurs. Le coefficient obtenu dans la méthode préconisée ici montre donc une large marge de sécurité.

moins également que dans les conditions d'expérience de laboratoire, nous conseillons d'utiliser des poudrages avec des concentrations de 0,1 ou même 0,25 o/o. A cette dernière concentration (1 p. 400) l'intoxication est déjà manifeste en 4 heures chez tous les triatomes qui sont tous morts en un temps maximum de 24 heures. Le coefficient de sécurité est alors de 48, ce qui est encore très élevé (*).

Résumé. — Le S. P. N. (thiophosphate o' diéthyl o'' paranitrophényl) est très toxique pour les *Triatomas infestans*, principaux vecteurs de la maladie de Chagas au Brésil, qu'il tue jusqu'à la concentration de 1 p. 10.000.

Pour la destruction pratique de ces dangereux parasites dans les habitations, nous conseillons l'emploi de poudres de talc imprégnées de S. P. N. à 0,25 o/o qui les tuent en moins de 24 heures. Cette méthode comporte un large coefficient de sécurité, égal à 48.

Dans une autre note nous donnerons les résultats d'essais effectués dans la pratique (**).

FILARIOSE ET TUBERCULOSE PULMONAIRE

Par J. MAUZE (***)

M. B..., 24 ans, mulâtre clair, étudiant en médecine de 3e année, se présente à nous demandant, de sa propre initiative, un examen de crachats avec recherche de bacille de Koch. Avant de procéder à l'examen, nous l'interrogeons et il nous apprend qu'ayant quitté la Guadeloupe il y a quatre ans, il a toujours vécu à Paris, qu'il vient d'arriver en Guadeloupe il y a 3 semaines pour voir des parents et qu'il y a 48 heures il a fait une hémoptysie importante. D'après lui, il n'a jamais été malade, ni avant son départ pour la France, ni

(*) Ainsi, la quantité de S. P. N. représentant la dose mortelle par voie buccale = 0 g. 06 serait de 3 g. 60 pour un homme de 60 kg. Elle représenterait donc l'absorption buccale de 1.440 g. de la poudre de Rhodiatox à 0,25 o/o.

(**) Le S. P. N. (expression qui désigne les trois principales fonctions du produit : Soufrée, Phosphatée, Nitrée) est aussi désigné sous le nom générique de Sulphos. Aux Etats-Unis on désigne sous le nom de Thiophos un produit ayant la même formule chimique. Mais la toxicité plus élevée de ce dernier produit, d'après les chiffres publiés dans la littérature étrangère, semble indiquer que l'identité entre les deux produits n'est pas absolue.

(***) Séance du 13 octobre 1948.

pendant son séjour en métropole. Il a passé ses examens de 2e année en juillet dernier. Une cuti-réaction à la tuberculine ayant été faite systématiquement et s'étant montrée fortement positive, il a été passé à la radioscopie où rien d'anormal n'a été décelé. M. B.. a le faciès un peu émacié, mais paraît en bon état. L'expectoration recueillie est peu abondante, au milieu d'un peu de salive on voit quelques grumeaux opalescents, quelques filets de sang frais et deux petits caillots gros comme la moitié d'un grain de riz formés de sang coagulé noir. On pratique un examen direct avec coloration de Ziehl et dans le premier champ notre attention est immédiatement attirée par la présence d'une microfilaire *ozzardi*, en parfait état. *M. ozzardi* est la filaire la plus fréquemment observée ici avec la *demarquayi*. En poursuivant l'examen, nous trouvons de nombreux bacilles de Koch.

Cette coexistence d'une filariose, occulte puisqu'elle ne s'est jamais révélée et d'une tuberculose pulmonaire dont le premier symptôme révélateur a été une hémoptysie abondante, nous a paru intéressante à signaler. S'agit-il d'une ancienne filariose ? dans ce cas, les quatre années passées dans un climat tempéré n'ont pas eu beaucoup d'action sur elle puisqu'elle se manifeste 3 semaines après le retour en Guadeloupe. S'agit-il d'une filariose acquise depuis le retour en Guadeloupe ? c'est peu vraisemblable, étant donné le court laps de temps depuis l'arrivée du malade, mais dans ce cas quelle part reviendrait à la filaire dans l'éclosion de la tuberculose. Nous serions heureux de savoir si des confrères ont pu faire des observations analogues et de connaître si des conclusions ont pu être tirées relativement à l'incidence de la filariose sur la tuberculose pulmonaire.

Travail de l'Institut d'Hygiène de la Guadeloupe, août 1948.

Discussion.

M. L. R. Montel. — Je crois opportun de signaler que la filariose peut, en dehors de toute tuberculose, donner lieu à des hémoptysies massives, impressionnantes, récidivantes, sans grande atteinte de l'état général et dans le sang desquelles on trouve facilement des embryons de *Wuchereria bancrofti*. J'en ai observé un cas en 1925 chez un annamite de Cochinchine porteur d'un lymphoscrotum ; chez lui, les hémoptysies massives se renouvelaient à des intervalles de 6 à 12 mois. Maxwell a décrit des faits analogues en Chine. *Phillipine j. of science*, 1921.

En présence de ces malades le premier diagnostic qui vient à l'esprit est celui de tuberculose. Mais les bacilles de KOCH sont constamment absents des crachats sanglants et les microfilaires toujours présentes. Il y aura lieu de se souvenir de ces faits en étudiant les associations de filariose et de tuberculose pulmonaire.

M. R. DESCHIENS. — M. J. MAUZÉ, dans la communication qu'il nous adresse, pose la question de l'incidence de la filariose sur la tuberculose pulmonaire, et demande si des observations, pouvant appuyer celle qu'il présente, ont été faites.

A notre connaissance, il n'en a pas été publié, mais si, sous un angle plus général, on envisage les relations pouvant exister entre l'évolution de la tuberculose pulmonaire et celle des infestations parasitaires qui suscitent une éosinophilie — c'est le cas de la filariose — il existe des données cliniques et expérimentales intéressantes.

Dans l'ordre clinique, T. BLACK (*Southern Med. Jl.*, 1946, **39**, 881), dans une station sanatoriale des Indes, a montré dans des statistiques composées portant sur 651 sujets tuberculeux indemnes d'infestations parasitaires et sur 60 sujets tuberculeux atteints d'ankylostomiase, que les 60 malades parasités présentaient des évolutions torpides et dans l'ensemble favorables, avec 63,4 o/o de bacilloscopies positives, alors que chez les malades non parasités, la bacilloscopie était positive dans 70,5 o/o des cas et l'évolution en général moins favorable.

Ici même, à notre séance du 19 février 1947, M. MOURAD-SAHEB, du Caire (*Bull. Soc. Path. exot.*, 1948, **41**, 244), a rapporté qu'au cours d'une enquête menée en vue du dépistage systématique de la tuberculose pulmonaire, en Haute Egypte, et portant sur 5.000 sujets environ, il a relevé les faits suivants : Dans les régions où l'ankylostomiase et l'anémie parasitaire subséquente sont les plus fréquentes, le taux de la morbidité tuberculeuse est le plus bas ; inversement, dans les régions indemnes d'ankylostomiase, le taux est élevé.

En outre, il y a lieu de rappeler les observations des phtysiologues, ANDRÉ, GRAUCHER, BOULLAND et de LEOBARDY qui tendent à conclure que le tæniasis exerce une action empêchante sur le développement des manifestations tuberculeuses. Dans une communication faite à la Société d'Etudes sur la tuberculose, en 1940, e dans la thèse de son élève, M. CHARLES (*Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1940), de LEOBARDY préconise, même dans certains cas, la création d'un tæniasis à *T. solium* ou à *T. saginata*, par ingestion de cysticerques, ce qui suscite d'ailleurs des réserves.

Mourad-Saheb mentionne enfin qu'il est d'usage, dans les services de tuberculeux en Egypte, lorsqu'on est en présence de malades atteints de bilharziose et de tuberculose pulmonaire, de n'intervenir sur la parasitose que lorsque les lésions tuberculeuses sont stabilisées.

L'intervention d'un état allergique, accompagnée d'éosinophilie correspondant à une infestation parasitaire suffisamment éosinophilogène et pouvant modifier le terrain et favoriser une stabilisation ou une atténuation de l'évolution d'une tuberculose, doit être considérée attentivement.

Sur un plan plus général encore, l'éosinophilie sanguine peut être notée au cours de la tuberculose pulmonaire comme l'ont relevé Hirschfeld, puis F. Bezançon et de Jong (*Presse Médicale*, 22 oct. 1910), en particulier. Elle se rencontre singulièrement dans les formes atténuées de la maladie où elle est regardée par Löffler (*Schwartz Medicin. Wochens.*, 1936, **66**, 1069), par E. Cardis, A. Gilliard et H. Spiriet (*Revue de la Tuberculose*, 1937, f. 7, 830) et par d'autres phtisiologues, comme étant en rapport avec une tuberculose bénigne en relation elle-même avec un état d'allergie particulièrement favorable. Dans les établissements de cure sanatoriale, on interprète parfois (M. Leithev, *Mund. Mediz. Wochens.*, 1937, **84**, 1320), l'apparition d'une éosinophilie comme une accentuation d'un état allergique évoluant ultérieurement vers l'amélioration par désensibilisation progressive.

Comme la sensibilisation éosinophilogène semble avoir des origines diverses, alimentaires, diathésiques, bactériennes, parasitaires, l'action empêchante d'une infestation parasitaire allergisante sur l'évolution d'une tuberculose pulmonaire n'est pas invraisemblable. Il convient enfin de constater que le traitement par la streptomycine chez les malades tuberculeux provoque généralement (Farrington, Hull-Smith, Bun et Mc Dermott, *Ja Na*, 21 janv. 1947 ; E. Ben Amo, F. Distaing et A. Cholal, *Presse Med.*, 1948, 518), une éosinophilie dont le taux peut atteindre 36 o/o et, exceptionnellement, 71 o/o, on peut faire l'hypothèse que l'introduction de la streptomycine dans l'organisme, en dehors de son action antibiotique, crée ou renforce un état allergique.

SUR UN NOUVEAU CAS DE PSEUDO-MYIASE RAMPANTE A *ANCYLOSTOMA BRASILIENSE* EN GUYANE FRANÇAISE

Par H. FLOCH et R. CAMAIN (*)

Nous avons déjà signalé (**), six cas de pseudo-myiases rampantes observés pendant les huit dernières années en Guyane Française. L'étude d'un nouveau cas, en 1947, a pu être faite dans de bonnes conditions et a abouti à la détection du parasite cause de l'affection.

A. *Observation.* — ANTOINE A..., âgé de 3 mois, est présenté le 25-7-47 à la consultation de l'I. P., par sa mère. Cette dernière a observé, 2 jours auparavant, un léger relief filiforme sur la peau de la face antéro-interne de la cuisse, relief qu'elle a pris tout d'abord pour une égratignure causée par une épingle. En 2 jours, ce sillon a progressé d'environ 1 cm. A partir de 25-7-47, l'enfant a été suivi régulièrement à la consultation de l'I. P. Le trajet serpigineux a été exactement relevé (fig. 1), jusqu'au 30-8-47 où la lésion change d'aspect et ressemble à une pustule d'acné. Le même jour une biopsie est pratiquée sous anesthésie locale à la novocaïne.

Notons, par ailleurs, qu'ANTOINE A... est en parfaite santé. Depuis sa naissance, il reçoit une alimentation mixte (sein et lait condensé). Il couche dans un berceau et est posé à terre sur une natte pendant la journée. Dans la pièce où est élevé l'enfant, il n'y aurait pas d'animaux, chiens ou chats en particulier. Des examens de selles réguliers pratiqués, pendant le cours de l'affection et jusque 3 mois après, ont été négatifs. Les selles de la mère renferment des œufs de trichocéphales.

La biopsie a eu pour résultat de mettre terme à l'affection qui n'a pas récidivé depuis.

B. *Examen histopathologique.* — Des coupes sériées de 15 µ d'épaisseur, parallèles à la surface cutanée, sont pratiquées dans la biopsie.

Deux coupes successives permettront de reconstituer un organisme cylindrique de 650 µ de long sur 20 µ de large environ, situé tout entier mais superficiellement dans le derme et presque parallèle à la surface cutanée.

Dans cet organisme vermiculaire, on distingue une extrémité céphalique avec orifice buccal pourvu de dents.

(*) Séance du 13 octobre 1948.

(**) H. FLOCH et P. DE LAJUDIE. Publ. no 134 de l'I. P. de la Guyane (septembre 1946).

25.7 47

8-8

18 8

22 8

30-8

intervention

Fig 1. — Figuration du trajet du parasite (cuisse droite).

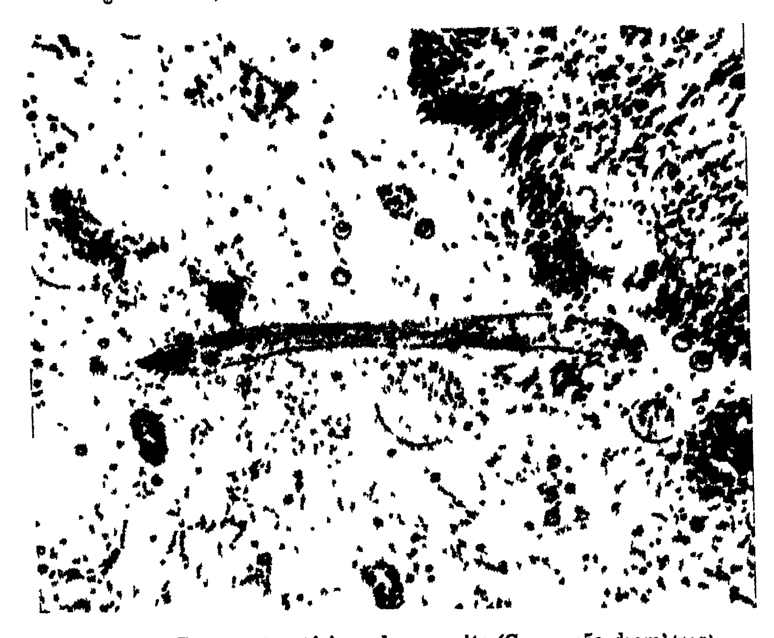


Fig. 2. — Fragment antérieur du parasite (Gr. = 250 diamètres).

Les modifications tissulaires avoisinantes sont notables : foyer de nécrose dermique autour des 2/3 caudaux du parasite, modifications épidermiques en regard de son 1/3 céphalique et consistant en dissociation des cellules du corps muqueux avec dépigmentation de la basale. Le derme environnant est infiltré de monocytes et de lymphocytes surtout denses autour des vaisseaux. Nous n'avons pas trouvé de réaction éosinophile (fig. 3).

C. *Le parasite.* — Si nous numérotons I la coupe qui contient le 1/3 céphalique et II celle qui contient les 2/3 caudaux, nous voyons que le fragment du parasite en I mesure 248 μ et le fragment en II 535 μ. Compte tenu du fait que la coupe intéresse les deux fragments en un biseau de longueur assez bien appréciable, on peut admettre que la longueur totale est d'environ 650 μ; le diamètre, à peu près uniforme sur toute la longueur, oscille de 16 à 20 μ.

L'extrémité céphalique est armée, à sa partie antérieure, de deux fortes dents recourbées en crochet, de 4 μ de long à base pyramidale de 3,5 μ de large; à 9 μ en arrière de la base des dents, on observe deux replis concourant vers la ligne médiane et limitant vraisemblablement la capsule buccale (fig. 4 et fig. 5). A cette dernière, fait suite un tube digestif central, de 4 à 6 μ de large et qui reste visible jusqu'à l'union du 1/4 postérieur et des 3/4 antérieurs.

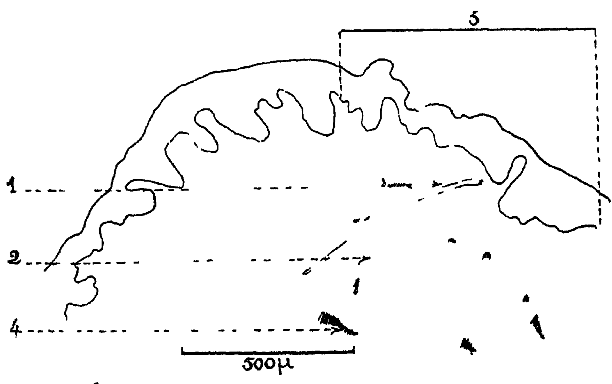
L'extrémité caudale est difficile à décrire, car elle a été abîmée par le rasoir sur la coupe II et n'est pas retrouvée sur la coupe qui lui fait suite.

D. *Essai d'identification.* — Nous savons que les affections du type de celle présentée par notre malade, et connues sous le nom de *Creeping disease*, *Creeping eruption*, *œrbiss*, sont dues au cheminement sous la peau de vers adultes appartenant à la famille des *Gnathostomidés* en Asie, à des larves de *Ancylostominés* et de *Nécatorinés* en Amérique et aux Philippines, à des acariens ou enfin à des larves de Gastérophiles (voir la bibliographie, à ce sujet, dans la Publication n° 134 (sept. 1946) de l'I. P. de la Guyane H. Floch et P. de Lajudie).

Dans le cas présent, il ne s'agit, certainement, pas d'un adulte de Gnathostomidé (dont la taille est de plusieurs millimètres), d'un acarien ou d'une larve de gastérophile dont notre parasite ne possède en rien la morphologie.

Reste l'hypothèse la plus vraisemblable, celle d'une larve de nématode. Ici, les difficultés de diagnostic sont grandes puisque la détermination de famille et d'espèce se fait sur les individus adultes au moyen de l'étude de la capsule buccale et de la bourse caudale. Seul le premier de ces éléments existe ici, le deuxième n'étant pas encore différencié puisqu'il s'agit d'une larve.

Si nous admettons que nous avons affaire à une espèce déjà



1 Larve extrémité céphalique

2 Zone de nécrose dermique.

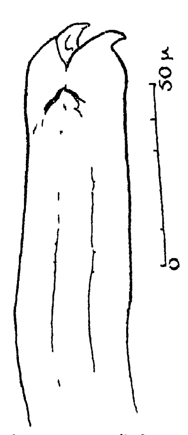
3 Zone d'altérations épidermiques (dissociation des cellules du corps muqueux, dépigmentation de la basale)

4 Infiltration lymphocytaire

Schéma topographique

Reconstitution d'après deux coupes à 10µ successives parallèles à la surface cutanée

Fig 3



Extrémité céphalique de la Larve

Fig. 4.



Fig. 5. — Extrémité céphalique du parasite (Gr. = 1.000 diamètres).

connue (*Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma brasiliense*, *Necator americanus*), la description de la capsule buccale que nous avons donnée cadrerait mieux avec *A. brasiliense* (1 paire de dents comme dans notre exemplaire), qu'avec *A. caninum* (3 paires de dents) ou *N. americanus* (2 lames tranchantes + 2 paires de lancettes triangulaires). D'autre part, la taille de cette larve est celle de *A. brasiliense* vers la 3e ou 4e mue.

En conclusion, le cas de pseudo-myiase rampante que nous venons de décrire a réalisé une observation clinique à peu près typique de la maladie et a guéri par la destruction (ablation) du parasite causal. Ce parasite semble pouvoir être identifié à *A. brasiliense*, agent habituel de cette affection sur le continent sud-américain.

Discussion.

M. R. Montel. — Qu'il me soit permis de rappeler ici qu'en Cochinchine, en 1920, j'ai eu la rare bonne fortune d'extraire une larve d'ankylostome de l'extrémité marchante d'une myiase rampante de l'avant-bras; cette larve n'a pas pu être identifiée. Il est admis aujourd'hui que les larves de certains ankylostomes des chiens, des chats : *Ankylostoma brasiliense*, *A. zeylanicum*, *A. caninum*, *Uncinaria stenocephala* qui manifestent chez leurs hôtes normaux un tropisme vers le tube digestif, subissent chez l'homme, hôte anormal, une déviation de ce tropisme qui les amène dans le revêtement cutané. White et Dove. *J. Am. Med.*, 1928.

SUR LA TOXICITÉ DES PARASITICIDES ET DES MOLLUSCOCIDES POUR LES VERTÉBRÉS ET LES COEFFICIENTS DE SÉCURITÉ NÉCESSAIRES A LEUR EMPLOI

(Première note).

Par Ph. DECOURT, R. DUPOUX et A. PELLOUX (*)

Les parasiticides en général et les insecticides en particulier, prennent une importance de plus en plus grande dans la lutte contre les grandes maladies tropicales de l'homme et des animaux. Ils sont également utilisés de plus en plus largement contre les insectes parasites des végétaux. Mais ces produits possèdent également une toxicité appréciable pour les vertébrés. Les meilleurs

(*) Séance du 13 octobre 1948.

parasiticides sont évidemment ceux qui, outre leur facilité d'emploi et leur prix de revient assez bas, montreront la plus grande marge entre leur toxicité sur les parasites qu ils doivent détruire et leur toxicité sur les animaux et sur l'homme qu'ils doivent protéger Le problème est le même pour les molluscocides.

Au cours d'une série de recherches encore inédites, nous avons constaté que les études portant sur la toxicité des insecticides chez les vertébrés et plus particulièrement chez les mammifères supérieurs sont, jusqu'à présent, incomplètes. De plus, quelques publications parues récemment sur ce sujet montrent que les recherches n'ont pas été faites d'une façon coordonnée ni avec des méthodes comparables, ce qui entraîne des confusions ou des erreurs dans les conclusions. Il nous paraît donc nécessaire de fixer des règles précises permettant une comparaison exacte des études toxicologiques.

Celles-ci devront tenir compte des principaux modes d'emploi des parasiticides et des risques qui en découlent pour les vertébrés.

Principaux modes d'emploi. — 1° *Dans l'eau* (rivières, étangs, sources, canaux d'irrigation, etc...) en solution. Le but cherché est la destruction de :

a) larves, œufs ou nymphes d'insectes, vecteurs de maladies telles que le paludisme la fièvre jaune, la leishmaniose, etc., ou parasites des plantes cultivées : riz, etc... ;

b) mollusques, tels que les vecteurs de bilharziose.

2° *Sur les plantes* (marécages, herbages, plantes cultivées) pour la lutte contre :

a) les larves, insectes adultes, mollusques amphibies ;

b) les insectes parasites des plantes cultivées.

3° *Dans les locaux d'habitation* (des hommes et des animaux) :

a) par application d'un film toxique sur les murs pour la lutte contre les insectes ailés tels que les anophèles, mouches, etc... ;

b) par imprégnation des planchers, literies, mobilier, paille de couchage des animaux, avec des solutions ou des poudres toxiques pour des invertébrés non ailés (puces, punaises, triatomes, etc...) vecteurs de maladies telles que la peste, la maladie de Chagas, etc...

4° *Dans les vêtements ou sur la peau* pour les ectoparasites, surtout pour les vecteurs des maladies parasitaires ou infectieuses, et pour certains parasites incrustés dans la peau (poux, tiques, etc...).

Principaux types de toxicité à craindre. — Les troubles toxiques qu'il faut éviter chez les vertébrés peuvent être provoqués :

a) *par absorption : chez les hommes* buvant accidentellement une eau contenant un parasiticide ou un molluscocide, ou bien

mangeant des légumes ou fruits recouverts d'un produit parasiticide ;

chez les animaux d'élevage ou domestiques, buvant des eaux ou mangeant habituellement des végétaux traités ;

chez les poissons dont il faut éviter la destruction dans les eaux recevant un traitement insecticide ou molluscocide.

b) *par inhalation :* chez les hommes ou animaux vivant dans des maisons ou des étables traitées ;

c) *par contact :* surtout chez les animaux traités pour des affections telles que... Bernes, myases... et chez les ouvriers, pendant les traitements.

Dans cette première note, nous étudierons uniquement le cas de toxicité par absorption buccale.

Le risque d'intoxication est évidemment très différent suivant le mode d'emploi du produit. Des eaux traitées peuvent être bues accidentellement par l'homme, ou normalement par les animaux. Il peut y avoir absorption d'une grande quantité de liquide (jusqu'à 20 ou 30 litres en une journée pour les plus grands animaux). Dans le cas d'emploi sur les plantes ou sur la peau d'animaux traités, la quantité de liquide ou de poudre parasiticide qui risque d'être absorbée ne peut dépasser quelques centimètres cubes ou quelques grammes.

Deux facteurs entrent simultanément en jeu dans le risque toxique :

la toxicité absolue du produit pur ;

la dilution, la présentation physique et le mode d'emploi du produit au moment de son utilisation.

1° *Unité toxique.* — Pour pouvoir calculer facilement la toxicité d'emploi d'un produit, et comparer la toxicité d'emploi de plusieurs produits entre eux, nous pensons que la meilleure base est représentée par la quantité de produit qui, si elle est contenue dans l'eau servant à la boisson, est capable de tuer un animal supérieur par la boisson d'une journée.

Normalement, un mammifère boit en une journée environ le 20e du poids de son corps. La dose de produit toxique par litre dans l'eau de boisson capable de le tuer en une journée est donc environ 20 fois la dose léthale 50 par kilogramme. Nous appellerons cette dose *unité toxique*.

Pour éviter les risques d'emploi pour l'homme, cette unité toxique doit être étudiée de préférence chez un animal dont la sensibilité aux toxiques par absorption buccale soit aussi proche que

possible de celle de l'homme, et qui soit omnivore comme lui. C'est le chien qui, à ce point de vue, est le plus proche de l'homme. A défaut, on pourra utiliser le rat qui est également omnivore.

L'*unité toxique* d'un produit sera donc : *20 fois la dose léthale 50 par kilogramme chez le chien ou, à défaut, chez des rats, soumis à un régime mixte (viande et végétaux)*

Ainsi une eau contenant *une unité toxique par litre* se trouve à la concentration telle qu'elle tue normalement un mammifère par la boisson d'un jour.

2° *Coefficient de sécurité.* — Nous appelons *coefficient de sécurité, le nombre de litres ou de kilogrammes contenant une unité toxique à la concentration d'emploi, multipliée par un coefficient variable suivant le mode d'application du produit.*

Dans le cas d'une eau de rivière, d'étang, etc., traitée et pouvant servir, accidentellement à la boisson, nous estimons que la concentration maximum du produit toxique doit être inférieure au dixième de la concentration risquant de tuer l'animal en un jour. Dans ce cas, le coefficient de sécurité doit être calculé en appliquant un coefficient d'emploi égal à *0,1*.

Dans le cas d'une eau pouvant servir régulièrement à la boisson, telle que l'eau d'une source ou d'une fontaine, servant à l'usage domestique des animaux, le coefficient d'emploi devra être abaissé à *0,01*.

Si cette eau peut servir régulièrement à la boisson humaine, il devra être réduit à *0,001* pour éliminer tout risque.

Nous avons vu que, dans l'emploi d'un produit pulvérisé ou appliqué en liquide sur des plantes ou la peau d'animaux domestiques, le risque d'absorption se réduisait au maximum à quelques grammes contre plusieurs litres dans le cas d'eau pouvant servir à la boisson. Le risque est donc environ 1.000 fois plus faible pour une même concentration de produit. En outre, le risque ne peut être qu'accidentel. Le coefficient d'emploi doit donc être porté à *100*.

Prenons l'exemple d'un produit qui se montre parasiticide à la concentration de 1 p. 100.000 en dilution dans l'eau et dont la dose toxique chez les mammifères est de 0 g. 10/kg., l'*unité toxique* de ce produit est 0 g. $10 \times 20 = 2$ g.

Le nombre de litres nécessaire pour contenir 2 g. à la concentration de 1 p. 100.000 est de $\frac{2}{1.000} \times 100.000 = 200$. S'il s'agit d'un produit utilisé en solution dans des rivières, mares ou étang, le coefficient de sécurité sera : $\frac{2}{1.000} \times 100.000 \times 0,1 = 20$.

Si le même produit doit être utilisé en pulvérisation sur des plantes à la concentration de 4 o/o, le coefficient de sécurité sera :

$$\frac{2}{1.000} \times 25 \times 100 = 5 \text{ (1)}.$$

D'après les règles qui viennent d'être indiquées, un produit dont le coefficient de sécurité dans un emploi donné est inférieur à 1 doit être systématiquement éliminé.

Un produit dont le coefficient de sécurité est supérieur à 1 peut être utilisé. Toutefois cette limite représente un minimum et une méthode qui comporte un coefficient de sécurité inférieur à 10, ne devra être utilisée qu'avec prudence, et si aucun autre moyen de destruction moins dangereux ne peut le remplacer. Un coefficient supérieur à 10 indique une très large marge de sécurité.

RÉSUMÉ. — Les études sur la toxicité des parasiticides et des molluscocides pour les animaux supérieurs doivent être établies sur des bases précises et tenant compte des concentrations utilisées, des modes d'emploi, et des risques réguliers ou accidentels d'absorption.

Un « coefficient de sécurité » pour le risque d'intoxication par absorption buccale, est établi de telle façon qu'il permette de calculer facilement les concentrations que l'on ne doit pas dépasser pour chaque produit dans chaque emploi particulier. Elle permet de voir la marge de sécurité dont on dispose dans l'application pratique. Elle permet enfin de comparer la toxicité pour les animaux supérieurs des divers produits dans leurs divers emplois.

Discussion.

M. R. DESCHIENS. — Le problème de l'action des insecticides de contact (D. D. T., T. D. E.) sur la faune et même la flore des surfaces sur lesquelles ils sont appelés à exercer leur rôle a été attentivement considéré, par la section XII du 4e Congrès international de médecine tropicale et du paludisme, en particulier par A. J. LEHMAN (U. S. A.). L'emploi de ces insecticides sur une large échelle doit être fait avec prudence.

(1) En pratique, il est plus simple de calculer le coefficient de sécurité en divisant par 50 la dose léthale calculée en grammes par kilogramme, et en multipliant ce chiffre par la dilution utilisée et par le coefficient d'emploi. Ainsi, dans l'exemple précédent, la dose léthale étant 0 g. 10 par kilogramme, le calcul se fait ainsi : $\frac{0,10}{50} \times 25 \times 100 = 5$.

D'ailleurs, l'application des insecticides peut susciter des résistances, sur le plan économique, de la part des populations, des régions où ils sont utilisés.

L'usage des insecticides de contact dans la destruction des anophèles des étangs peut entraîner l'intoxication des poissons et, à Versailles (Seine-et-Oise), où il existe un petit foyer de paludisme, d'ailleurs bénin, à *Pl. vivax*, le projet d'utilisation des insecticides de contact, en vue de la destruction des anophèles peuplant les étangs et en particulier le grand Canal et la pièce d'eau des Suisses, s'est heurté au syndicat des pêcheurs à la ligne qui demanda instamment aux autorités sanitaires départementales que la destruction des anophèles soit faite en ménageant les poissons et qui eut d'ailleurs gain de cause.

SUR QUATRE CAS D'ENVENIMATION PAR MORSURES DE « VIPÉRIDÉS » OBSERVÉS A L'INSTITUT PASTEUR DE BRAZZAVILLE (AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE)

Par J. CECCALDI, E. TRINQUIER, H. ARNOULT, A. PELLISSIER (*)

Les observations d'envenimation sont relativement peu nombreuses et à notre connaissance, le seul cas ayant fait l'objet d'une relation précise en Afrique Equatoriale Française au cours des quinze dernières années est celui signalé en Oubangui par Legac et Le Pesme en 1939. Il concernait une morsure par *Dendraspis jamesoni*.

Les cas que nous rapportons rentrent dans le cadre des accidents de laboratoire et découlent de la récolte du venin chez les serpents d'Afrique Equatoriale Française recommandée par le professeur Pasteur Vallery-Radot dès 1939 et entreprise à l'Institut Pasteur de Brazzaville depuis fin 1940. Cette récolte s'est rapidement intensifiée à l'époque grâce à l'aide que voulurent bien nous consentir MM. le Gouverneur Fortuné, Chef du territoire du Moyen-Congo et Le Layec, actuel Secrétaire général du Gouvernement Général et aussi en raison des circonstances qui nous valurent d'être la seule filiale de l'Institut Pasteur à servir la France Libre et de fournir ainsi au docteur Grasset, Chef du Service sérothérapique au South African Institute For Medical Research de Johannesburg, le venin dont il avait besoin pour la

(*) Séance du 13 octobre 1948.

préparation du sérum antivenimeux nécessaire aux territoires de la France d'outre-mer ralliés au général DE GAULLE.

La préparation d'un tel sérum a été entreprise, ici même, depuis lors et nous fournissons actuellement une partie du sérum antivenimeux dont les Services sanitaires de l'Afrique Equatoriale Française ont besoin.

Le sérum antivenimeux de l'Institut Pasteur de Brazzaville est un sérum polyvalent obtenu à partir des antigènes suivants : venins de Vipéridés (*Bitis gabonica* et *Bitis nasicornis*), venins de Colubridés (*Naja nigricollis*, *Naja melanoleuca*).

Les difficultés de la capture ne nous permettent d'adjoindre qu'irrégulièrement les antigènes de *Bitis arietans*, *Causus rhombeatus*, *A. squamiger*, *Dendraspis* et *Boulangerina annulata* pourtant rencontrés dans nos territoires.

Au demeurant les propriétés thérapeutiques de notre sérum ont pu être établies grâce à une étude comparative faite avec le sérum AO de l'Institut Pasteur et de celui délivré par l'Institut Sud-Africain; de plus, son emploi dans l'un des cas qui nous occupent a fait la preuve de son efficacité.

Les observations que nous rapportons sont au nombre de quatre; elles résultent de morsures par *Bitis arietans*, *Bitis gabonica* et *Bitis nasicornis*.

Il s'agit là de Vipéridés récoltées au Moyen-Congo et au Gabon où elles représentent, si nous en croyons les envois qui nous sont faits, la faune la plus courante de la forêt gabonaise et de la savane du Moyen-Congo.

Bitis gabonica est caractérisée par un corps extrêmement massif et trapu ; sa tête triangulaire est plus large que le corps et la queue est très courte. Le plus grand spécimen qui nous soit parvenu mesurait 1 m. 68 et pesait 6 kg. La teinte que la vipère du Gabon présente au moment des mues est des plus caractéristique : la couleur feuille morte domine.

Les quantités de venin émises par un tel serpent peuvent être très importantes; c'est ainsi qu'au mois d'août 1942, 13 spécimens nous donnèrent 12 g. 60 de venin desséché en une seule récolte et 22 donnèrent 17 g. 23.

A la même époque, 3 autres de ces *Bitis* émettaient en une seule fois 2 g. 97 de venin desséché et, au mois de février dernier, un seul spécimen de taille au-dessus de la moyenne en donnait 0 g. 95.

Bitis nasicornis bien que répondant aux mêmes caractéristiques est moins grosse, plus élancée et plus vive que *Bitis gabonica*. Les deux grandes cornes qui ornent son front la font reconnaître facilement : le vert domine chez elle — c'est une espèce plus petite que *Bitis gabonica* : sa taille est environ les 2/3 de celle-ci; l'un de

nos plus grands specimens mesurait 1 m. 40 et pesait 3 kg. 200 — les mensurations d'un autre exemplaire étaient les suivantes : longueur totale 0 m. 65, longueur de la queue 0 m. 05, longueur de chacune des cornes frontales 2 cm. 1.

Bitis nasicornis est plus agressive que *Bitis gabonica* mais les quantités de venin émises par elle sont très inférieures à celles obtenues avec cette dernière vipère ; c'est ainsi qu'en août 1942, 14 de ces serpents nous donnaient seulement 3 g. 90 de venin desséché, 23 en donnaient 2 g. 85 et 10 ne donnaient que 1 g. 95 à l'occasion d'une seule récolte.

La vipère *Bitis arietans* qui a mordu OUA... présentait aussi un aspect lourd et massif — sa taille était de 0 m. 80 environ. Ce serpent plus dangereux que *Bitis gabonica* et *Bitis nasicornis* est doué d'une souplesse et d'une détente surprenantes et c'est en raison de celles-ci qu'il put mordre notre préparateur.

OBSERVATION I. — OUA .. M .., préparateur à l'Institut Pasteur est mordu le 18-IV-1942 à 10 heures par une vipère *Bitis arietans* qu'il essaye de rentrer dans sa cage. Le serpent de taille moyenne bien maintenu au niveau du cou et poussé énergiquement dans le fond de sa cage, se redresse néanmoins en se détendant brusquement au moment où sa queue touche terre et mord OUA... à la base du pouce droit.

A la morsure douleur violente ; l'intéressé s'en va immédiatement au robinet le plus proche pour se rincer la bouche à différentes reprises. Il nous faut rappeler en effet qu'avant de consentir à la manipulation des serpents, OUA... avait posé comme condition indispensable l'achat préalable « d'un médicament » indigène souverain contre toute morsure éventuelle ; ce médicament qu'il nous apporta un beau matin consistait en une poudre noire obtenue à partir du charbon d'un bois dont le nom lui avait été celé. La médication qui lui avait été conseillée était la suivante :

1° faire des rinçages répétés de la bouche à l'eau, dès la morsure ;

2° application immédiate « du médicament » au niveau de la morsure, autour de laquelle des scarifications en étoile devaient être pratiquées au préalable.

Ayant laissé le médicament chez lui, OUA... ne réalise que le 1er temps de la médication et nous retrouve après avoir perdu quelques minutes. Un garrot est posé et 30 centicubes de sérum AO de l'Institut Pasteur lui sont injectés dans la peau de l'abdomen ; en même temps une solution forte de permanganate est injectée au niveau de la morsure.

OUA... est alors hospitalisé à 10 h. 30, à 11 heures vomissements à trois reprises différentes. Rapidement s'établit un gonflement ; l'importance de l'œdème oblige à reculer le garrot, puis à l'enlever — l'œdème gagne le bras — à 13 heures le malade qui s'est couché ne peut tenir dans son lit : il est mal à l'aise. A 14 h. 30, l'œdème a gagné le cou et la région pectorale droite, le malade est anxieux, la tachycardie prononcée.

Il lui est alors injecté en même temps que des toniques cardiaques, par voie intraveineuse, une ampoule de sérum antivenimeux dilué, provenant du South African Institute. A partir de ce moment, le malade se

plaindra durant une 1/2 heure environ d'un prurit intense, puis les symptômes observés disparaîtront.

Au cours de la nuit, OUA... ne pourra reposer, une hémorragie s'installera au niveau de la morsure qui ne cédera que le lendemain matin.

Dans les jours qui suivront, tout rentrera dans l'ordre et le volumineux œdème du bras sera le signe dominant — il se produira même des plaies superficielles dues à la distension des tissus — puis l'œdème diminuera progressivement mais il n'aura pas disparu, le 29-IV, au moment où l'intéressé quittera l'hôpital.

OUA... a conservé de sa morsure, une gêne fonctionnelle qui s'est améliorée avec la mécanothérapie mais actuellement, 6 ans après, il présente encore du côté de sa main blessée une diminution de la force musculaire et un certain degré de raideur de l'index.

OBSERVATION II. — Il s'agit d'une femme dompteuse de serpents que l'un de nous (Docteur TRINQUIER) avait eu l'occasion d'observer en allant prendre livraison d'une *Bitis gabonica* arrivant par le fleuve et à laquelle il avait demandé de venir à l'Institut Pasteur pour la photographier au cours « de son travail ».

L'intéressée avait déjà donné 2 démonstrations à des jours différents mais non propices à la photographie quand elle revint pour la 3e fois. Elle manipula avec la même aisance que les jours précédents le python, plus rapidement un *Naja nigricollis* qui l'avait mordu la veille mais après avoir craché à différentes reprises au préalable et de ce fait sans incident. Elle s'empara enfin d'une *Bitis nasicornis* et se rendit avec elle à l'endroit où on allait la photographier, puis, comme la vipère avait la tête cachée, sans même essayer de la regarder, elle lui attrapa la tête. Ce fut, à cet instant, que la bête la mordit assez profondément au médius de la main gauche.

Notre « dompteuse » mâcha alors des feuilles qu'elle cracha aussitôt, puis elle répandit sur sa blessure un produit rougeâtre ressemblant à du sel roulé dans un produit pulvérulent à base très certainement d'écorces d'arbres pulvérisées.

Après cela, elle ne voulut pas se faire soigner et 10 minutes environ après l'accident, ne présentant d'autre symptôme apparent qu'un léger œdème au point même de la morsure, elle disparaissait pour rentrer chez elle.

Une heure et quart exactement après la morsure, elle était recueillie par un tirailleur et menée à l'Infirmerie de Garnison. Elle s'était entretemps mise un garrot mais son état était grave. Elle avait un teint plombé, un pouls extrêmement rapide presque impalpable, une respiration difficile. Devant cet état, le Médecin lui fit immédiatement une ampoule de sérum antivenimeux par voie veineuse et par voie intramusculaire ; en même temps il lui administrait des toni-cardiaques L'amélioration fut rapide et 5 heures plus tard, l'intéressée repartait par ses propres moyens, gardant simplement un gros œdème du bras. Elle ne rentra pas chez elle de crainte que ses voisines ne se moquent d'elle et fut retrouvée le lendemain dans une cabane isolée. Son état général était bon, il persistait un œdème très marqué du bras mais elle était hors de danger. Traité par des pansements humides au permanganate, l'œdème disparaissait lentement.

OBSERVATION III. — Un cas très intéressant est fourni par l'un de nos manœuvres s'occupant des serpents. Il manipulait sans précautions une

Bitis gabonica âgée de 3 semaines environ et qui n'avait jamais mangé lorsqu'il fut mordu sérieusement au pouce droit à deux reprises.

Il ressentit aussitôt une douleur violente et son pouce commença presque immédiatement à gonfler — on lui fit dans les quelques minutes qui suivirent une ampoule de sérum antivenimeux. Une heure plus tard, il se plaignait de souffrir beaucoup et le gonflement douloureux occupait toute la main et tout le poignet montant à peu près jusqu'au milieu de l'avant-bras. Les symptômes généraux étaient nuls. Bien que son état ne présentât aucun caractère de gravité, on lui fit une 2e ampoule de sérum, petit à petit la douleur diminua et quatre heures après la blessure seul persistait un gonflement indolore. Celui-ci s'est maintenu en diminuant progressivement pendant une semaine.

Observation IV. — Le 2 mars 1948 à 8 h. 45, au cours d'une séance de récolte de venin M. Thib... R... est mordu par une *Bitis gabonica de grande taille* à la face palmaire du pouce droit au niveau de l'articulation phalango-phalangétienne. Il reçoit immédiatement une injection sous-cutanée de sérum antivenimeux préparé par l'Institut Pasteur de Brazzaville (20 cm³). Une 2e injection de 20 cm³ du même sérum est faite à 10 heures. Le malade présente les symptômes suivants : pâleur, sueur abondante, douleur très vive au niveau du pouce, de la main, et l'avant-bras. La plaie est le siège d'une hémorragie locale importante ; on lui fait une application de solution forte de permanganate, un pansement à l'aide de compresses stérilisées. A 10 heures M. Thib .. est hospitalisé dans le service du docteur Grosperrin.

Durant la journée du 2, la douleur très vive au niveau du pouce, de la main, et du bras droit persiste. Œdème général du membre supérieur droit. Etat général assez touché, céphalée intense. Localement l'hémorragie continue.

Le 3, après une nuit mauvaise, insomnie et douleur du membre droit, le pansement est refait, l'hémorragie est terminée ; apparition d'une escarre au niveau de la plaie du pouce de la taille d'une pièce de 2 francs. La température est à 38°, l'œdème généralisé du membre droit persiste, l'état général s'est nettement amélioré.

Les 4, 5 et 6 mars, la température persiste au niveau de 38°, l'état général s'améliore, l'œdème du membre supérieur droit diminue. Le malade sort de l'hôpital le 5 mars 1948.

Localement la plaie évolue d'une façon normale, les pansements sont faits tous les jours (thyrotricine). La plaie évolue favorablement. La cicatrisation est lente, l'escarre s'élimine et ce n'est qu'à la fin du mois d'avril que la plaie est complètement cicatrisée. A cette date persiste une grosse cicatrice au niveau de la face palmaire du pouce entraînant une limitation des mouvements de l'articulation phalango-phalangétienne.

Conclusions

Nous avons observé 4 cas d'envenimation à la suite de morsures, par des « Vipéridés », survenues à l'Institut Pasteur de Brazzaville. Aucun n'a été suivi de mort. Dans tous ces cas, les phénomènes généraux ont cédé assez facilement à l'emploi du sérum antivenimeux. Les phénomènes locaux par contre ont toujours

dominé le tableau clinique et les lésions locales n'ont été réduites que difficilement, entraînant toujours une incapacité de travail pouvant atteindre plusieurs semaines.

Les *Bitis gabonica* nouvellement nées peuvent être dangereuses et si nous pensons que notre sujet (observation III) aurait survécu sans l'administration de sérum nous pensons aussi que son état aurait été grave et qu'il aurait très certainement conservé des séquelles.

Nous avons noté la confiance que notre préparateur et la « dompteuse » mettaient dans le « médicament » qu'ils s'étaient procuré ; et nous avons pu constater pleinement dans le second cas (observation II) l'inefficacité d'un tel remède.

Il est indéniable cependant que le « médicament » confère à l'Indigène une grande confiance et que cette confiance va s'affirmant chez lui à l'occasion de morsures anodines par serpents non venimeux ou même par des serpents incapables de tuer un homme. Il n'en est pas moins vrai que dans les cas de morsures par « Vipérides » tels ceux que nous rapportons, le seul procédé thérapeutique consiste à injecter le plus rapidement possible du sérum antivenimeux.

L'efficacité de ce sérum sera fonction évidemment des antigènes qui interviendront dans sa préparation. Celui préparé par l'Institut Pasteur de Brazzaville obtenu à partir d'antigènes locaux a fait aussi la preuve de son efficacité (observation IV).

Institut Pasteur de Brazzaville.

MÉMOIRES

LA PROPHYLAXIE DE LA PESTE AU LAC ALBERT PAR L'ASSOCIATION DE LA DÉRATISATION ET DE LA VACCINATION (VIRUS-VACCIN E. V. DE GIRARD ET ROBIC)

Par R. DEVIGNAT (*)

I. *Dératisation.* — Dix ans se sont écoulés depuis que, chaque mois, les équipes de dératisation passent dans chaque village d'une zone située sur le versant occidental des rives du Lac Albert-Nyanza, et parallèle à ces rives sur une longueur de 100 km. et sur une profondeur de 40 km.

(*) Séance du 10 novembre 1948.

Toute hutte occupée au passage des équipes est visitée et dératisée d'une manière assez primitive mais cependant efficace : on recherche à l'intérieur de la hutte en pisé les orifices des terriers de *Mastomys coucha* (seul rat domestique de la région) On suit le terrier à la houe jusqu'à ce que l'on arrive au nid de brindilles ou d'herbages contenant — ou non — la nichée de jeunes mastomys.

Depuis 1947, nous effectuons un relevé graphique de l'index mensuel des puces pour cent rats et de l'index moyen de rats par hutte. Que nous indique-t-il ? Tout d'abord, si étrange que cela puisse paraître, le chiffre moyen de rats par hutte a augmenté : en dessous de l'unité en 1937-1938, il la dépasse en 1940 pour atteindre 2 unités au début de 1941. En juillet 1941, à l'occasion de la mesure générale d'augmentation des salaires du personnel indigène de la Colonie, nous accordons aux dératiseurs, en plus de leur salaire, une prime de deux centimes par rat capturé. Notre moyenne atteint dès lors 3 rats par hutte et depuis 1942, elle évolue entre 1,5 rat et 3 rats, comme si nous avions obtenu une sorte d'équilibre. Il y a un minimum de captures vers le milieu de chaque année. Ce minimum correspond non seulement à une diminution des jeunes *mastomys*, mais à une diminution relativement plus forte de *mastomys* adultes. Accroissement et diminution du nombre des rats coïncident assez mal avec les saisons. La grande saison sèche, lorsqu'elle est bien marquée, commence en général en décembre pour se terminer en février. La petite saison relativement sèche se situe en juin-juillet. L'accroissement du nombre des rats correspond donc, en gros, à la grande saison sèche. La petite saison sèche les retrouvera peu nombreux. Ce sera aussi à la petite saison sèche que nous aurons le plus de cas de peste humaine bubo-septicémique. Bref, il est difficile de trouver une relation de causalité à la fluctuation du nombre des rats.

Une courbe des pourcentages de puces par 100 rats, suit, dans l'ensemble, un tracé inverse d'une courbe rats par hutte. Quand il y a moins de rats, il y a plus de puces et inversement. Il fallait un peu s'y attendre et cela expliquerait qu'il y ait plus de peste bubo-septicémique en juillet ; il y a plus de puces par rat, donc plus de concurrence vitale et plus de tentation pour les puces murines *Xenopsylla* d'aller s'alimenter ailleurs, en l'occurrence sur l'homme, dont elles n'aiment cependant guère le sang (noter que sur 2.013 puces capturées sur l'homme en 1946 par exemple il n'y a que 14 *Xenopsylla* contre 1.997 *Ctenocephalides felis strongylus*, 1 *Ctenophtalmus sp.* et 1 *Dinopsyllus lypusus*).

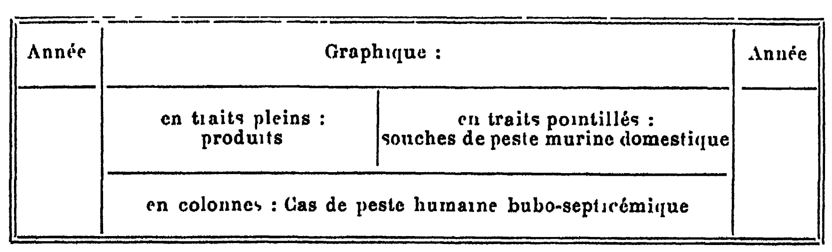
Nous avons déjà dit que le chiffre moyen de rats par hutte a augmenté de 1937 à 1946. Inversement, le chiffre moyen de puces pour 100 rats a diminué, passant de 43,5 à 18,5. Ces chiffres traduisent-ils une diminution réelle du nombre global des puces de

la région ? En d'autres termes, notre dératisation est-elle, en réalité, une désinsectisation des huttes ?

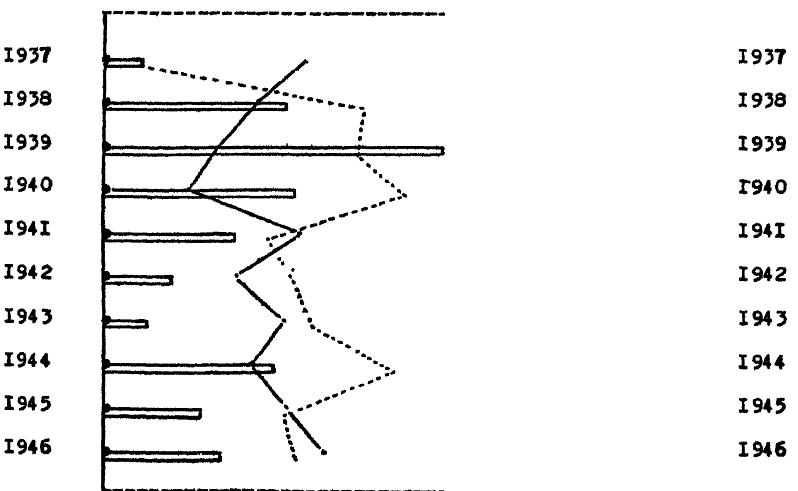
Effectuons chaque année, le produit de l'index rats/hutte par l'index puces o/o rats et nous obtiendrons réponse négative. Le tableau ci-après donne ces opérations :

Année	Index rats/hutte	Index puces o/o rats	Produit
1937	0,97	43,5	42,2
1938	0,85	37,7	32,1
1939	1,25	18,8	23,5
1940	1,35	12,6	17,5
1941	2,19	18,7	41,0
1942	2,00	13,6	27,2
1943	2,50	15,0	37,5
1944	2,10	14,5	30,4
1945	2,10	18,0	37,8
1946	2,50	18,5	46,2

Le graphique ci-dessous va comparer ces produits d'une part avec le nombre de souches de peste murine domestique décelées par diagnostic collectif et d'autre part avec le nombre de cas de peste humaine bubo-septicémique.



Année	Graphique :		Année
	en traits pleins : produits	en traits pointillés : souches de peste murine domestique	
	en colonnes : Cas de peste humaine bubo-septicémique		



C'est donc en 1939 et 1940 qu'il y a eu le moins de puces en circulation dans l'ensemble du pays. C'est cependant en 1939-1940 qu'il y eut beaucoup de souches de peste murine et beaucoup de cas de peste bubonique et septicémique. Quelle interprétation faut-il en donner? Les pourcentages et moyennes, rappelons-le, sont établis sur plus de deux cent mille rats et plus de vingt-cinq mille puces par année. L'erreur moyenne doit donc être assez faible et les chiffres doivent être un reflet assez fidèle d'une réalité relative en ce sens qu'elle reste d'une année à l'autre, comparable à elle-même. Au point de vue absolu, en effet, nous avons une erreur constante de l'index puces pour cent rats. Nous la connaissons parce que, sur petite échelle, nous recherchons aussi l'index sur rats piégés. L'index global provient de rats capturés par battue, qui ne peuvent être épucés avant 11 heures, après transport à dos d'homme de plusieurs kilomètres. Les index sur rats piégés sont beaucoup plus forts. Nous allons voir maintenant s'ils gardent une relation aux index établis par battue.

(1) Année	(2) Nombre puces	(3) Nombre rats piégés	(4) Index pièges o/o	(5) Index battues	(6) Rapport index battues / index pièges
1937	—	—	—	43,5	—
1938	...	...	221	37,7	17,1 o/o
1939	1.466 (*)	828	177	18,8	10,6 o/o
1940	3.297	3 003	109	12,6	11,5 o/o
1941	—	—	—	18,7	—
1942	466	381	121	27,2	22,5 o/o
1943	54	51	106	37,5	35,» o/o
1944	145	263	57	30,4	53,4 o/o
1945	434	265	167	37,8	22,6 o/o
1946	712	248	252	46,2	16,2 o/o
Rapport moyen des index					$\frac{189,1}{8}$ = 23,6 o/o

(*) *Xenopsyllas* sur *mastomys*.

L'index puces pour cent rats obtenu par la dératisation routinière a une valeur moyenne quatre fois plus petite que la valeur que l'on obtient sur rats pris au piège. Elle peut toutefois n'être que deux fois moindre mais elle peut aussi l'être dix fois.

Les causes de ces variations sont obscures. En battue, les index s'établissent chaque mois sur toute l'étendue de la zone. Ils concernent de très nombreuses puces et de très nombreux rats. Les piégeages se font par contre en coup de sonde, dans les endroits qui retiennent notre attention par l'existence d'une forme quelconque de peste : humaine, murine ou pulicidienne. Le hasard peut ainsi conduire les piégeurs telle année dans une région riche en

puces et telle autre dans une région qui en est pauvre. Peut-être l'index général des battues multiplié par le coefficient quatre, nous donnerait-il, pour l'étude épidémiologique, une valeur plus conforme à la réalité pour l'ensemble de la région dératisée.

Mais l'intérêt pratique de la dératisation ne réside pas dans la destruction des rats et de leurs puces. Il se trouve dans les indications que nous en retirons pour distribuer les vaccinations. Tout rat capturé est en effet microbiologiquement examiné pour la présence de peste et *notamment de peste latente*. Cette étude est faite par un procédé collectif que nous utilisons depuis 1936. Il consiste à rassembler en un seul petit flacon d'eau physiologique (0,85 o/o) stérile un peu de moelle osseuse fémorale prélevée par ponction sur chaque rat capturé durant la matinée. Lorsque toutes ces gouttelettes de moelle sont réunies dans la fiole d'eau physiologique, nous injectons sur place, 1 cm^3 du mélange sous la peau d'un cobaye soigneusement identifié. Ce cobaye est expédié sans retard au Laboratoire. Vient-il à mourir de peste, ce sera le plus souvent après inoculation de moelles osseuses de rats présentant tous les signes extérieurs de la santé : cliniquement sains, si je puis ainsi m'exprimer; c'est pourquoi nous estimons que le procédé décèle la peste latente. La souche de peste est facilement isolée au Laboratoire et nous savons ainsi, sans aucun doute possible que la vaccination est opportune dans le groupe de villages d'où provenaient les rats.

La dératisation et son corollaire, l'inoculation collective des moelles osseuses, joue donc un rôle commode et précis d'indicateur de la vaccination.

II. *Vaccination.* — La vaccination par le virus-vaccin E. V. DE GIRARD et ROBIC a débuté en 1939. Depuis lors, nous avons vacciné près de quatre cent mille indigènes, dont certains à plusieurs reprises, selon les caprices de l'épidémiologie, que nous suivons de très près. Nous n'avons jamais envisagé d'effectuer la vaccination générale pour plusieurs raisons : parce qu'il faudrait, pour être logique, la répéter tous les six mois ; parce que ces vaccinations de masse ne vont pas sans troubler l'économie du pays ; enfin parce que le personnel n'eût pas suffi à la tâche.

Le vaccin est produit sur place au Laboratoire de Blukwa. Voici le relevé annuel de la production depuis 1939 :

1939	15.150 doses de 1 cm^3	
1940	45 500	»
1941	.63.200	»
1942	60.300	»
1943	39.400	»
1944	106.600	»
1945	79.000	»
1946	59.500	»

Les opérations de vaccination ayant été conduites par des médecins dépendant de formations diverses, il est difficile de connaître exactement le nombre de vaccinations opérées. Cependant l'on peut dire que presque toute la production ci-dessus a été utilisée. Quel que soit le vaccinateur, chaque vaccination est inscrite au certificat médical personnel de l'indigène. Lorsqu'un indigène vient à mourir, le décès est déclaré et un ponctionneur de cadavres va effectuer les opérations conseillées par GIRARD. Sur son rapport, il indique à quelle date remonte la dernière vaccination anti-pesteuse et joint le certificat médical. De la sorte, bien que nous constations relativement peu de cas de peste humaine, le recul commence à être suffisant pour nous permettre — sur l'homme — une appréciation de l'efficacité de la vaccination.

Jusqu'au lot 92, du 20 février 1942, nous avons utilisé le vaccin original de GIRARD et ROBIC. Ensuite nous avons employé une souche E. V. modifiée pour les raisons que nous donnerons plus loin. Nous avons constaté ce qui suit :

Vaccinations par le virus-vaccin E. V. (Résultats)

Période	Total des vaccinations	Cas de peste humaine pendant cette période			Temps écoulé entre la vaccination et la maladie chez vaccinés
		Total	Vaccinés	Non vaccinés	
1940 à 1946	400.000 (environ)	132	16	116	Après 3 mois 1 cas » 4 » 1 » » 5 » 1 » » 6 » 3 » » 7 » 1 » » 8 » 1 » » 9 » 1 » » 12 » 1 » » 14 » 1 » » 15 » 2 » » 16 » 1 » » 3 ans 1 » » 6 ans 1 »

La vaccination est donc incontestablement très efficace non seulement pour arrêter net une épidémie en cours (les premiers cas, que nous trouvons chez des vaccinés surviennent après trois mois), mais encore comme prémunition durable de masse. Il ne faut pas oublier, en effet, que nous vaccinons uniquement les endroits atteints d'une forme de peste soit humaine d'emblée, soit murine ou pulicidienne latente : chez ces vaccinés en foyer contagieux, nous enregistrons seulement 16 cas de peste, à partir du troisième

mois suivant la vaccination jusqu'à la sixième année. Par un contraste frappant, pendant la même période, nous enregistrons 116 cas parmi des indigènes non vaccinés se répartissant en personnes dont le village a été atteint d'emblée par la peste humaine (peu fréquent), en voyageurs ayant contracté la peste à leur passage en foyers de peste murine et en réfractaires à la vaccination. Très souvent, d'ailleurs, dans les foyers reconnus, nous avons vu la peste sélectionner ces derniers, cependant peu nombreux.

Observations sur la souche E. V. — Au Laboratoire de Blukwa, la souche E. V. (78e passage) a été transmise par le Laboratoire de Stanleyville qui l'avait lui-même reçue de Tananarive. Elle a subi depuis lors, sur gélose au sang de mouton, des passages aussi peu nombreux que possible (19 passages jusqu'en 1946). Elle est conservée en glacière de ménage (± 4°).

Cependant, en juillet 1941, le cobaye n° 9545, inoculé par voie sous-cutanée de 2 cm^3 du vaccin du lot 73, meurt avec autopsie typique le 5e jour après l'inoculation de contrôle du lot. Le cobaye n° 9544, cependant, inoculé en même temps par la voie intrapéritonéale, survit à l'épreuve. La souche isolée du cadavre 9545 était bien la souche E. V. car l'épreuve de fermentation de la glycérine reste négative. Devant cette constatation, nous revenons au 78e passage, que nous avait transmis Stanleyville et qui vivait encore à la glacière. Les lots suivants préparés à partir de cette origine, nous semblerent entraîner une réaction locale et générale plus vive que précédemment notamment lors de la vaccination de la colonie Européenne et du pensionnat Americain de Rethy. Un phénomène analogue d'accroissement de virulence s'observait d'une manière indépendante mais parallele à 400 km. de Blukwa : au Laboratoire anti-pesteux de Lubero.

Entre temps, nous avions obtenu la suppression de la virulence de trois souches locales de peste hypervirulente, sans en détruire les propriétés antigéniques, par une technique assez simple qui fut décrite dans le *Recueil des Travaux de Science Médicale* au Congo Belge Cette technique consiste à faire barboter de l'air filtré sur ouate et stérile, dans des cultures en bouillon ordinaire du germe à l'essai. L'air ainsi ajouté provoque d'ailleurs une grosse augmentation de la prolifération de beaucoup de germes. Toutefois, pour être atténuant l'air insufflé doit d'abord barboter dans une solution de potasse caustique où il se charge, croyons-nous, d'émanation de potassium, corps légèrement radioactif. Ce barbotage préalable en potasse est primordial; lorsqu'on remplace la potasse par la chaux, on n'obtient aucune diminution de virulence après 42 jours de traitement. Le procédé a été dénommé : hyperoxybiose potassonique.

Pour solutionner le problème de l'accroissement léger de la virulence de la souche E. V., nous l'avons donc mise en hyperoxybiose potassonique. Un barbotage de 8 jours fut estimé suffisant; après quoi nous avons effectué une épreuve d'antigénicité et une épreuve de virulence sur le cobaye. Voici le protocole de ces épreuves.

Épreuve de virulence sur cobayes (7/1/1942)			
Nombre cobayes	Dose de vaccin inoculée	Voie inoculation	Observations
1	40 fois la dose humaine.	Intra-péritonéale.	Fièvre à 40°3 le 8 et 9 janvier puis retour normal
1	40 fois la dose humaine.	Sous-cutanée.	Même réaction générale ; réaction locale assez forte sans suppuration.
1	80 fois la dose humaine.	Sous-cutanée.	Même réaction locale et générale ; pas de suppuration.

Épreuve d'antigénicité sur cobayes (Janvier 1942)				
Dose vaccin (dans la cuisse droite)	Dose virulente (dans la cuisse gauche)	Nombre cobayes en expérience	Décès de peste	Protection brute
1/1.000 000° dose humaine.	Standard selon Sokhey = 10 D. M. L. (100 0/0).	3	1	2/3
1/100 000°	» »	3	1	2/3
1/10 000	» »	3	0	3/3
1/1 000	» »	3	1	2/3
Témoins.	» »	3	3	0/3

A partir du lot 92 de vaccin, préparé le 20 février 1942, cette souche E. V. modifiée par hyperoxybiose potassonique fut reprise pour les vaccinations humaines. La vaccination des Européens et des Indigènes s'est désormais passée sans réaction générale appréciable, mais avec le gonflement local suivi de la réaction nodulaire caractéristique. La souche atténuée fut transmise au Laboratoire de Lubero et, à notre connaissance, elle y est utilisée depuis lors sans regain apparent de virulence.

La réaction splénique de Bablet est conservée. Elle fut encore vérifiée en 1946 (cobaye n° 4900) après inoculation d'épreuve du lot de vaccin 141 (19 février 1946). Le diagnostic histologique (Dr Liégeois, Stanleyville) est le suivant :

« D. 971. Présence de très nombreux nodules inflammatoires, en « général de structure semblable à celle de nodules observés dans « la rate du cobaye, après inoculation du vaccin E. V. ».

Rappelons que cette réaction n'existait pas pour nos souches avirulentes et vaccinantes 102 et 158 ; peut-être n'est-elle que le

témoin d'une virulence résiduelle, ayant peu de rapport avec le caractère antigénique.

Comme on le sait, le virus-vaccin E. V. appartient à la variété de peste dont les cultures ne fermentent pas la glycérine. A notre sens, il semblerait exister trois variétés de peste de par le monde : on peut les distinguer comme suit :

Variétés *P. pestis*	Expansion actuelle	Localisation	Caractères biochimiques differentiels	
			Glycérine	Réduction des nitrates en nitrites
I	Pandémique	Insulaire et côtière.	Non fermentée.	Positive.
II	Locale.	Continentale Afrique (Sud-Afrique ; Congo ; Uganda).	Fermentée.	Positive.
III	Locale.	Continentale Eurasie russe.	Fermentée.	Négative.

L'immunité créée par la souche E. V. (variété I) contre nos souches locales, est des meilleures, bien qu'elles soient de la variété II. La fermentation de la glycérine constitue donc pour nous un test de haute valeur. Du moment que, lors des contrôles de lots de vaccin, la glycérine ne fermente pas, nous sommes certains de n'avoir pu utiliser que la souche E. V., car elle est la seule de notre collection à posséder ce caractère. C'est pour ce motif que nous avons toujours résisté à la tentation d'utiliser chez l'homme notre dernière souche avirulente et vaccinante n° 343. Elle fermente en effet la glycérine et son utilisation nous priverait de notre test de sécurité.

Dans les pays où les souches locales sont de variété I il serait sans doute indiqué d'utiliser cette souche 343, qui donnerait le test inverse de sécurité, à la condition toutefois que cette souche protège contre les souches virulentes de variété I.

Résumé. — La dératisation systématique au Lac Albert (Congo belge) a détruit en 10 ans (1937-1946) trois millions de rats et trois cent soixante-dix mille puces, sans parvenir à faire baisser apparemment l'infestation des huttes par les rats et leurs puces.

La dératisation est néanmoins poursuivie opiniâtrement car, par le diagnostic collectif de peste murine qui l'accompagne, elle nous permet de connaître l'existence de peste latente dans tel ou tel groupe de villages.

Cette constatation de peste déclanche l'application de mesures

prophylactiques dont la principale et la plus efficace en milieu indigène est la vaccination par le virus-vaccin E. V. de GIRARD et ROBIC.

Laboratoire de Costermansville (Congo belge).

BIBLIOGRAPHIE

GIRARD et ROBIC. — *Bull. Acad. Méd.*, 1934, pp. 939-945; 1935, p. 16; *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVII, p. 601.

BESSONOVA et KONOVALOVA, 1927 cités par WU-LIEN-TEH et POLLITZER dans *Plague.*

SOKHEY et MAURICE. — *Bull. Off. Intern. Hyg. Publ.*, 1935, n° 8, XXVII, p 1534.

DEVIGNAT. — *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1936, XVI; 1940, XX; 1946, XXVI, *Rec. Trav. Sc. Méd. Congo Belge*, n° 1, janvier 1942, p. 161; n° 3, janvier 1945, p. 112.

ISOLEMENT D'UN ULTRAVIRUS DANS UN FOYER D'ICTÈRE ÉPIDÉMIQUE SÉVISSANT EN OUBANGUI (A. E. F.)

Par A. PELLISSIER et R. LUMARET (*)

L'un de nous (LUMARET) a eu l'occasion d'observer en 1946-1947 une épidémie d'ictère infectieux dans la région de Bossangoa, en Oubangui. Cette affection, d'allure bénigne, causa cependant 6 décès sur 188 cas reconnus.

Nous retrouvons en pathologie africaine les diverses étiologies des ictères infectieux.

Les ictères de cause connue ont été signalés un peu partout, dus à des bactéries du groupe *coli-salmonella*, à la spirochétose ictéro-hémorragique, aux spirochètes récurrents, à la « spirochétose ictérigène africaine » de BLANCHARD, LEFROU et LAIGRET, et enfin au virus de la fièvre jaune.

Les ictères de cause inconnue ont occasionné de petites épidémies dans toute l'Afrique tropicale et leur histoire remonte aux fameux « ictères des camps » observés en Afrique Occidentale en 1914-1916. WHITEHEAD et CROUCH en ont signalé trois épidémies survenues en 1922-1924 au Soudan anglo-égyptien. BEEUVKES, WALCOTT et KUMM en ont observé une épidémie en 1931 en Nigeria, GOLOVINE en 1936 au Cameroun. Enfin ENRICO, JADIN et ARNALDI ont rapporté deux épidémies survenues au Congo belge dans la région de l'Oubangui belge.

(*) Séance du 9 juin 1948.

Un point commun rattache ces diverses épidémies observées en Afrique d'une part et les ictères infectieux connus sous les noms d' « hépatite épidémique », d' « ictère sérique » et d' « atrophie jaune du foie », d'autre part. Tous ces ictères ont une allure clinique bénigne et la mortalité varie de 0,5 à 3 o/o. Mais, dans les cas mortels, les lésions anatomo-pathologiques constatées sont celles de « l'atrophie jaune aiguë ou subaiguë du foie ».

Nous allons voir qu'il en est de même pour l'épidémie de la région de Bossangoa.

Etude clinique

La maladie se présente avec les deux périodes préictérique et ictérique et évolue en 2 à 3 semaines, rappelant ainsi d'assez près l'hépatite épidémique.

Incubation. — La durée de la période d'incubation ne peut encore être fixée d'une façon précise. Nous pouvons seulement affirmer qu'elle est inférieure à 20 jours. C'est en effet à des intervalles de 15 à 20 jours que se sont succédés les premiers cas.

Période préictérique. — Elle dure de 2 à 6 jours, se traduisant par une fièvre plus ou moins élevée, accompagnée de céphalée et de courbatures sans caractère particulier. Très fréquemment les signes cliniques sont assez discrets et le malade n'interrompt pas ses occupations.

Période ictérique. — L'ictère apparaît brusquement, il est généralement intense, accompagné de décoloration des selles. Il existe le plus souvent de fortes douleurs épigastriques et rétrosternales.

L'état fébrile ou subfébrile persiste pendant quelques jours, puis survient une période d'apyrexie durant de 5 à 10 jours, à laquelle succède une seconde poussée thermique de quelques jours accompagnée d'une recrudescence de l'ictère. Il peut y avoir ainsi jusqu'à trois poussées successives, et c'est ce qui constitue la seule différence clinique avec l'hépatite épidémique. Après la dernière poussée, l'ictère disparaît rapidement, en quelques jours.

L'état général est ordinairement peu touché, l'asthénie est minime, l'appétit conservé et l'évolution bénigne.

Il y a toujours une certaine oligurie, qui va jusqu'à l'anurie complète dans les cas graves.

Dans ceux-ci, on note des vomissements bilieux et des hématémèses. Les signes nerveux sont alors fréquents, marqués par du délire tranquille ou furieux, précédant un coma transitoire ou fatal. Ces signes nerveux et gastriques graves précèdent en général la mort de quelques heures.

Examens de laboratoire. — Les examens de sang, en goutte

épaisse et après triple centrifugation, n'ont jamais permis de mettre en évidence de spirochètes. Les urines ne contiennent en général pas d'albumine, et même dans les cas mortels elle n'a été trouvée qu'à l'état de traces. Elles sont chargées de sels et de pigments biliaires. L'examen du culot de centrifugation chez les malades convalescents n'a jamais montré de spirochètes.

Les examens de selles ont un pourcentage important de malades porteurs de *Schistosoma mansoni*. Mais ce pourcentage, de 12 o/o, est celui relevé chez la population de la région. Ce parasitisme est d'ailleurs généralement bien supporté.

Formes cliniques. — La forme moyenne et courante dure de 2 à 3 semaines et constitue une maladie tout à fait bénigne. Souvent les rechutes ne sont que très peu marquées ou inexistantes, et les formes ambulatoires sont très nombreuses.

Les formes graves sont rares et se terminent le plus souvent par la mort. Le nombre de 6 décès sur 188 cas constatés porte la mortalité à 3,19 o/o.

Il y a également des formes cliniques subictériques, dont la majorité doit échapper au médecin.

Mais le plus intéressant, c'est qu'il existe aussi des formes *anictériques*. Cette forme clinique se manifeste par de la fièvre et de la myocardite. Ce n'est qu'en fin d'épidémie que cette myocardite fébrile a pu être rattachée à l'ictère épidémique et le virus a été isolé de l'un de ces cas. Ces formes à localisation cardiaque ont été constatées approximativement en nombre deux fois plus important que les formes ictériques, autant qu'on puisse maintenant le déterminer rétrospectivement. Elles évoluent ordinairement vers une guérison rapide, mais peuvent se compliquer d'œdèmes et d'ascite et sont alors fréquemment mortelles. Le cas d'un enfant de 7 ans est très instructif à ce sujet. La première poussée a été marquée par du subictère et quelques signes cardiaques, la rechute, qui s'est manifestée en dehors de la formation sanitaire, a été caractérisée par des œdèmes, de l'ascite et s'est terminée par la mort.

Lésions anatomo-pathologiques. — Nos examens anatomo-pathologiques ont été confirmés et détaillés, d'une part par M. le docteur J. Bablet, chef de service à l'Institut Pasteur de Paris, à qui nous envoyons tous nos prélèvements suspects de fièvre jaune, et d'autre part par M. le professeur J. M. Montpellier, de la Faculté de Médecine d'Alger, à qui nous envoyons tous nos diagnostics anatomo-pathologiques. Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre gratitude.

Sur les 6 décès, l'examen anatomo-pathologique a pu être pratiqué 3 fois. Macroscopiquement le foie est atrophié et de couleur jaune chamois. Les reins sont de volume normal, mais pâles.

L'estomac présente des plages ecchymotiques, et souvent des caillots adhérents. Microscopiquement les lésions sont celles de l'atrophie jaune aiguë ou subaiguë du foie, avec dégénérescence granulo-graisseuse du rein. Deux fois sur trois on a noté la présence d'œufs de *Schistosoma mansoni* sur les coupes de foie, et dans le troisième cas la malade était porteuse d'œufs de *Schistosoma* dans les selles. Il est possible que cette atteinte parasitaire du foie ait été une cause aggravante pour l'ictère épidémique.

Nous donnons maintenant les observations résumées de deux cas bénins et de deux cas mortels.

Observation résumée de Kous... *Forme bénigne.* — Fille indigène de 14 ans. Serait malade depuis 3 jours. Présente depuis le matin un ictère très foncé, avec décoloration des selles. Urines chargées de sels et de pigments biliaires, pas d'albumine. L'état général n'est pas touché, pas d'asthénie, pas de torpeur, pas de prurit. Examens de sang négatifs. Après 6 jours d'apyrexie, poussée fébrile à 38° pendant 3 jours, avec recrudescence de l'ictère. Troisième clocher à 38° le 18e jour de la maladie, après lequel l'ictère disparaît rapidement. Durée de la maladie : 3 semaines.

Observation résumée de Don... *Forme bénigne.* — Homme adulte. Serait malade depuis quelques jours et présente du subictère, sans autre symptôme. Après 5 jours d'apyrexie le malade présente une rechute fébrile, avec ictère net, pendant près d'une semaine. Urines chargées de sels et pigments biliaires, pas d'albumine. Etat général excellent, guérison rapide après une quinzaine de jours de maladie.

Observation résumée de Amin... *Cas mortel.* — Femme, 30 ans, enceinte de 5 mois environ. Entre à la formation sanitaire le 16 octobre pour ictère dépisté à la consultation prénatale. Ictère franc des téguments et des muqueuses, ces dernières sont jaune orange. Bon état général, pas de fièvre. La malade ne peut préciser la date d'apparition de l'ictère. Mais celui-ci doit dater de quelques jours seulement, cette femme ayant été vue récemment sans qu'on ait noté de troubles chez elle.

Les urines sont rares et très foncées, chargées de sels et de pigments biliaires, pas d'albumine. Les selles sont mastic et la malade ne présente aucun trouble intestinal. L'examen des selles montre cependant la présence d'œufs de *Schistosoma mansoni* et d'ankylostome. Examens de sang en goutte épaisse et après triple centrifugation, négatifs.

L'état reste stationnaire jusqu'au 19 octobre, date à laquelle apparaît la fièvre (38°5) et une rechute. Très rapidement la malade se met à délirer et présente le 20 octobre une période d'agitation extrême, suivie de coma. Oligurie très marquée et traces d'albumine dans les urines. Le 20 au soir, la température est à 39°, le coma est de plus profond et l'anurie complète. Décès, le 21, après émission de vomissements bilieux.

L'autopsie est pratiquée quelques heures après la mort. Tous les tissus sont fortement colorés en jaune. On extrait de l'utérus un fœtus présentant un ictère franc, le liquide amniotique est fortement coloré. Le foie est petit, présentant des zones importantes de couleur jaune ou

grisâtre entourant de rares îlots à coloration subnormale. Les reins sont pâles et de volume normal. La muqueuse stomacale présente des plages ecchymotiques et le viscère contient un liquide clair avec des traînées marc de café.

Les lésions microscopiques sont les suivantes :

Foie : Lésions considérables, l'architecture de la glande est méconnaissable. On note tout particulièrement : une dégénérescence graisseuse massive et diffuse, avec aspect physaliforme de nombreux éléments. Quelques rares éléments, disposés volontiers en petits îlots moins atteints, sont cependant en voie de fusion symplastique, de dégénérescence granuleuse et graisseuse. Congestion diffuse, mais surtout centrolobulaire. Ilots lymphocytaires autour des espaces portes, avec épaississement collagène : cirrhose diffuse pénicillée. Pigments biliaires et boules biliaires. Le système kuppférien ne paraît pas particulièrement touché.

Rein : Lésions de glomérulo-néphrite et congestion légère. Abondance de pigment, surtout dans l'épithélium sécréteur.

Observation résumée de TEN... *Cas mortel.* — Homme indigène, 35 ans environ. Entre à la formation sanitaire le 31 décembre, dans le coma, apyrétique et présentant un ictère franc. Le malade meurt le lendemain matin, sans avoir uriné et sans qu'on ait pu se procurer des urines par un autre moyen. Un examen de sang fait la veille n'a montré aucun parasite, mais ce sang a permis d'isoler une souche très active du virus.

D'après les renseignements recueillis au chantier où il était chef d'équipe, il serait malade depuis le 25 décembre, date à laquelle il se serait présenté à la visite de l'infirmier pour une affection étiquetée « rhume ». Il se plaignait de courbatures, de céphalée et de coryza. Il est mis au repos par l'infirmier, bien que présentant un bon état général.

Le 31 au matin, son patron trouve qu'il a de l'ictère, il n'a pas de fièvre, mais il est très fatigué. On l'évacue sur Bossangoa, situé à 30 km du chantier, et on le transporte sur un brancard. En cours de route le malade tombe dans le coma, duquel il n'est pas sorti jusqu'à sa mort.

L'autopsie montre un foie petit, uniformément jaune chamois. Les reins sont gros, d'aspect pâle. L'estomac contient des caillots sanguins adhérents à de larges zones ecchymotiques.

Les lésions microscopiques sont les suivantes :

Foie : Très grosses lésions d'hépatite diffuse. Architecture trabéculaire effacée et généralement disloquée. Petits îlots de travées surtout reconnaissables autour des espaces portes. Altérations dégénératives de la plus grande partie des éléments parenchymateux : dégénérescence graisseuse en fines gouttelettes et dégénérescence granuleuse de très nombreux éléments. Assez nombreuses cellules ayant subi une dégénérescence trouble, voire hyaline, pouvant évoquer parfois les corps de Councilman, mais le noyau pycnotique est en général visible. Réaction cellulaire histiolymphocytiforme en petits foyers nodulaires. Espaces portes notablements enrichis d'éléments réactionnels, légère cirrhose. Epaississements irréguliers de la trame réticulaire (réticulose très visible au Tibor-Pap), avec collagénisation (cirrhose pénicillée débutante). Peu ou pas de dilatations vasculaires. Un peu de pigment biliaire. Pas de réaction notable des éléments kuppfériens. Présence d'œufs de *Schistosoma mansoni.*

Reins : Très grosses altérations portant surtout sur les tubes. Néphrite

surtout épithéliale (dégénérescence granuleuse massive), mais aussi quelques lésions des floculi (dégénérescence trouble).

Rate : foyers de nécrose diffuse.

Etude épidémiologique

Marche de l'épidémie. — L'épidémie a débuté en 1946 dans un camp de manœuvres au poste de Kouki, situé à 80 km. au nord de Bossangoa, et est restée localisée à ce poste pendant l'année 1946 ; trois cas isolés étaient seulement observés à Bossangoa. En 1947, l'épidémie continue à sévir à Kouki. Les cas, peu nombreux en saison sèche, se multiplient en saison des pluies. A Bossangoa, quelques cas isolés sont observés pendant le premier trimestre. En avril, un garde venant de Kouki, fait, à son arrivée à Bossangoa, un ictère. Ce cas est à l'origine de l'épidémie qui va se développer à Bossangoa, atteignant d'abord le camp des gardes et la prison, puis le reste de l'agglomération. L'épidémie se poursuit jusqu'à la fin de l'année ; entre temps, on constate plusieurs petits foyers, sans lien apparent, entre Kouki et Bossangoa.

A Koubi, en 1946, on a observé que les cas se succédaient à un intervalle de 15 à 18 jours au début de l'épidémie, par la suite le rythme s'est perdu. A Bossangoa, les mêmes constatations sont faites. Cet intervalle de 15 à 18 jours correspond donc à l'incubation de la maladie, s'il s'agit d'une affection contagieuse, et à la somme de l'incubation et de la durée d'évolution chez l'agent transmetteur, s'il s'agit d'une affection transmissible par un agent vecteur hématophage, comme nous sommes enclins à le supposer.

Facteurs épidémiologiques. — L'ictère épidémique est une maladie de l'adulte jeune. Il est exceptionnel au-dessous de 5 ans (un seul cas observé) et n'a pas été observé au-dessus de 50 ans. L'âge moyen des malades oscille entre 20 et 30 ans.

Le sexe n'a aucune influence, hommes et femmes sont également atteints.

Seuls les indigènes ont été touchés, mais on ne peut voir là une influence de la race, le nombre des européens étant infime par rapport à celui des indigènes.

La grossesse, chez la femme, est une cause aggravante certaine. Sur 5 femmes enceintes qui ont fait la maladie, on a constaté 3 décès, 1 accouchement prématuré avec enfant mort-né, et une seule grossesse a évolué normalement.

L'influence saisonnière est capitale : l'ictère épidémique est une maladie de la saison des pluies ; en saison sèche, on n'observe que quelques rares cas sporadiques.

Le parasitisme intestinal avec atteinte du foie par *Schistosoma mansoni* doit probablement constituer une cause aggravante.

Nous avons vu que les débuts de l'épidémie étaient nettement localisés à une collectivité bien déterminée : camp des gardes, prison, village. Or ces collectivités ont un certain degré d'entassement de promiscuité et de mauvaises conditions d'hygiène : cases trop rapprochées, herbes envahissantes, détritus de toute sorte jetés à même le sol, etc... Les mesures de nettoyage et de propreté, partout où elles ont été exécutées, ont semblé avoir une heureuse influence.

Mode de transmission. — Nous ne pouvons ici faire que des hypothèses, mais voyons ce qu'on peut tirer de l'examen des faits.

La *contagion* ne semble pas devoir être retenue, mais nous ne pouvons encore l'affirmer. Il reste la possibilité d'une contagion par les voies respiratoires ou rhino-pharyngées, tout à fait au début de la maladie, au cours de la période préictérique, ainsi qu'il en est pour l hépatite épidémique.

Cependant les faits suivants ne sont pas en faveur d'une contagion directe. Dans la collectivité formée par la prison de Bossangoa, en quelques mois, le quart des détenus est atteint par la maladie. Au contraire, à la formation médicale de Bossangoa, où sont hospitalisés de nombreux cas d'ictère, sans que des mesures d'isolement puissent être prises de manière sérieuse, il n'a été constaté qu'un seul cas de contamination probable dans la formation, sur un nombre de personnes évalué à 250 (malades et familles). Admettons que les ictériques hospitalisés l'aient été à une période non contagieuse. mais le cas survenu dans la formation y a fait toute son évolution et il serait vraiment extraordinaire qu'il n'ait contaminé personne de son entourage.

La *transmission par inoculation* ne peut être retenue, les malades n'ayant pas subi d'injections thérapeutiques préalables. La vaccination anti-amarile a été pratiquée à la fin de l'épidémie, aussi bien à Kouki qu'à Bossangoa, et n'a eu aucune influence sur la marche de l'épidémie.

La *transmission par la voie digestive* est également à rejeter. L'eau de boisson utilisée étant la même, les mêmes aliments et en particulier la même viande étant consommés aussi bien par les collectivités atteintes que par les autres collectivités indemnes, l'origine alimentaire ne peut être retenue. Il n'y a pratiquement pas de porcs dans le pays, et cette origine mise en avant au cours de certaines épidémies d'hépatite épidémique ne peut qu'être éliminée. Notons cependant, sans en déduire aucune hypothèse, que des cas d'ictère ont été observés chez les bœufs abattus pour la consommation.

La *transmission par un arthropode vecteur* est à notre avis la plus plausible. Notons tout de suite que le virus est présent dans le sang des malades au cours de la période ictérique, puisque toutes les souches isolées l'ont été à cette période.

Il y a concordance presque parfaite entre les courbes indiquant les chutes de pluies et les cas d'ictère. Il y a également concordance avec la courbe de l'index stégomyien. D'ailleurs c'est en saison des pluies que se multiplient abondamment tous les arthropodes vecteurs possibles. Il est à remarquer cependant que l'épidémie a atteint certaines collectivités jouissant d'un genre de vie particulier, favorable aux gîtes à larves de stégomyias. Le problème est cependant plus complexe, car si la transmission par le stégomyia est possible en saison des pluies, il ne peut en être de même pour les cas sporadiques observés en saison sèche, saison où vraisemblablement le stégomyia ne se trouve pas à l'état adulte, mais sous forme d'œufs en état de vie ralentie (hibernation).

De toute façon, il faudra chercher parmi les arthropodes ayant un genre de vie domestique, et c'est ce que nous nous proposons de faire au cours de cette année.

Nous avons pensé aux puces, puces de l'homme et du rat; aux ornithores et aux tiques. Un autre fait à noter et l'existence de cas d'ictère chez les chiens. Il s'agit d'une affection presque toujours mortelle et les lésions macroscopiques à l'autopsie de quelques-uns d'entre eux présentent une analogie frappante avec celles observées chez l'homme.

Comme on le voit il s'agit d'autant de problèmes qui restent posées et que nous espérons avoir la chance de résoudre au cours de la prochaine épidémie.

Autres manifestations cliniques possibles de l'affection. — Nous avons déjà vu qu'il existait une forme clinique anictérique de la maladie. Lumaret a remarqué, au moment de l'épidémie, l'existence de manifestations cliniques curieuses, qui pourraient peut-être se rapporter à la même affection. C'est là bien entendu une hypothèse qu'il conviendra de confirmer ou d'infirmer.

Certains malades présentent une poussée fébrile fugace accompagnée de signes nerveux à type syndrome cérébelleux. La guérison est de règle en quelques jours. D'autres malades présentent des signes méningés assez nets avec légère lymphocytose dans le liquide céphalo-rachidien, sans augmentation de l'albumine. Tout rentre dans l'ordre rapidement. Enfin, d'autres malades présentent des manifestations pulmonaires, pneumonies, ou broncho-pneumonies atypiques, avec signes auscultatoires importants, souvent des hémoptysies abondantes, et tous ces signes sont fugaces, la maladie tournant court très rapidement.

L'AGENT PATHOGÈNE : UN ULTRAVIRUS

J. BABLET écrivait en 1936 « Il est possible qu'il existe en Afrique tropicale un virus, différent du virus amaril et produisant dans l'organisme des désordres comparables à ceux que provoque ce dernier ».

Nous avons isolé à l'Institut Pasteur de Brazzaville un ultravirus, dont trois souches à partir du sang de malades ictériques et une souche à partir du sang d'un cas de myocardite fébrile.

Les conditions de l'isolement montrent que nous avons à faire à un virus très résistant. En effet le sang du malade a été recueilli sur citrate de soude et mis en ampoule. Les ampoules ont été conservées au frigidaire pendant un temps variable (de 1 à 3 jours), puis expédiées par la route sur Bangui, et de là par avion à Brazzaville. Le sang est donc resté au moins 2 jours à la température ordinaire.

Les hémocultures pratiquées avec le sang des malades ont toujours été négatives. Pensant au début avoir à faire à une spirochétose ictérohémorragique atypique, tous nos animaux de passage ont subi des examens de sang en goutte épaisse et après triple centrifugation, des examens de frottis de rate et de foie, des examens d'urine après centrifugation, et nous n'avons jamais pu mettre en évidence des spirochètes, ou d'autres parasites. Les hémocultures et les cultures d'organes chez nos animaux n'ont de même rien donné.

Par ailleurs, nous avons envoyé à Mme KOLOCHINE-ERBER, à l'Institut Pasteur de Paris, les sérums de cinq malades convalescents pour sérodiagnostic de MARTIN et PETTIT. Il n'a pas été trouvé trace d'agglutination pour les différentes souches de leptospires utilisées. Nous remercions vivement Mme KOLOCHINE-ERBER d'avoir bien voulu se charger de ces examens.

Les produits pathologiques ont été filtrés d'abord sur Seitz, puis sur bougie Chamberland L3 et leur virulence a été normale : nous avons donc bien à faire à un ultravirus.

Les souches ont été isolées sur cobaye, inoculé par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale. L'animal réagit par une forte courbe fébrile, survenant sans période d'incubation, à 40°-41°. Un amaigrissement rapide et important est constaté et l'animal meurt régulièrement entre le 9e et le 12e jour, après avoir présenté de l'hypothermie pendant quelques heures. Le cobaye n'a jamais présenté d'ictère et les lésions constatées à l'autopsie sont de l'ordre congestif pour la rate et les reins. Le foie est le plus souvent décoloré. Microscopiquement ce dernier organe présente de la clarification des cellules hépatiques et quelquefois de la dégénérescence graisseuse dans les zones péricentrolobulaires. Les poumons ne présentent

aucune lésion. Il n'y a pas d'hypertrophie des ganglions lympathiques, ni des surrénales.

Ces manifestations cliniques et les lésions d'autopsies permettent de différencier la maladie expérimentale du cobaye des diverses maladies à virus observées chez ces animaux (P. Lépine, 48 et 49). D'ailleurs des cobayes de même origine nous servent journellement pour toutes sortes d'inoculations et nous n'observons pas de telles manifestations par ailleurs.

Le virus est pathogène pour le lapin, le singe (cercopithèque et chimpanzé). Par contre la souris et le rat sont réfractaires, quelle que soit la voie d'inoculation, au virus normal.

Après inoculation de sang dans l'encéphale de cobaye, nous avons pu obtenir une adaptation au cerveau de souris et avoir ainsi une souche neurotrope dont le comportement est pour l'instant remarquablement fixe. Les souris inoculées dans l'encéphale meurent le 6e-7e jour, après avoir présenté des signes nerveux à type convulsions, contractures et excitation. Les animaux meurent au cours d'une crise convulsive et ne présentent jamais de paralysies. Ces manifestations nerveuses ne surviennent que quelques heures avant la mort. Tous les contrôles bactériologique et parasitologique se sont montrés négatifs.

Au quatrième passage, le virus était actif au millionième.

L'étude de ce virus se poursuit à l'Institut Pasteur de Brazzaville et fera l'objet de communications ultérieures.

Conclusions

Nous rapportons une épidémie d'ictère infectieux survenue dans la région de Bossangoa, en Oubangui (A. E. F.), et ayant occasionné plus de 3 o/o de décès. L'allure clinique de l'affection rappelle l'hépatite épidémique, mais s'en différencie par l'existence de rechutes. Les lésions anatomo-pathologiques sont celles de l'atrophie jaune du foie.

Il existe une forme clinique de la maladie caractérisée seulement par une myocardite fébrile anictérique.

En même temps que les cas d'ictère ont été constatées des manifestations cliniques diverses, méningées, nerveuses ou pulmonaires, qui n'ont pas fait leur preuve. Des recherches seront poursuivies pour déterminer si ces manifestations sont ou ne sont pas l'objet du même virus.

L'épidémiologie de l'affection comporte encore beaucoup d'inconnues et nous sommes enclins à considérer que la maladie n'est pas contagieuse, mais transmissible par un arthropode hématophage.

L'origine microbienne et spirochétienne de la maladie est éliminée et nous avons isolé à plusieurs reprises, facilement, sur cobaye, un ultravirus qui provoque chez cet animal une maladie régulièrement mortelle. Nous avons obtenu, par adaptation à l'encéphale de la souris, une souche neurotrope dont l'étude se poursuit à l'Institut Pasteur de Brazzaville.

Ce virus, d'isolement facile, est certainement différent de ceux de l'hepatite épidémique, de l'ictère sérique et de l'atrophie jaune du foie. Ce qui est une preuve supplémentaire que les lésions anatomo-pathologiques, caractérisant l'atrophie jaune du foie peuvent être déterminées par divers agents : toxiques, chimiques, microbes et divers ultravirus.

Institut Pasteur de Brazzaville et Service de Santé de l'Oubangui.

CONSIDÉRATIONS SUR LA FIÈVRE RÉCURRENTE A TIQUES AU SÉNÉGAL. L'IMPORTANCE DU RAT COMME RÉSERVOIR DE VIRUS

Par H. BOIRON (*)

Depuis quelques années, la fièvre récurrente à tiques semble augmenter de fréquence au Sénégal, plus spécialement à Dakar et dans sa banlieue. En effet, la maladie humaine était inconnue au Sénégal jusqu'en 1920, on en diagnostiquait de 1930 à 1940 une vingtaine de cas par an, tandis que depuis 1940 une soixantaine de cas sont décelés chaque année. Cette augmentation n'est d'ailleurs peut-être qu'apparente car la maladie est mieux connue et certainement recherchée plus souvent qu'autrefois. Jusque vers 1942-1943, en effet, le diagnostic était fait dans 70 o/o des cas environ au cours de l'examen microscopique du sang et le nombre des inoculations pratiquées dans un but diagnostique ne dépassait pas une centaine par an ; vraisemblablement un certain nombre de cas de récurrente passaient inaperçus. Au contraire, depuis 1942-1943, l'attention des praticiens est attirée sur les spirochétoses récurrentes, le nombre des inoculations demandées est de l'odre de 300 à 400 chaque année et un grand nombre de cas (75 o/o environ) sont diagnostiqués grâce à l'infection provoquée chez l'animal sensible, alors que l'examen direct est demeuré muet.

Le réservoir de virus est connu depuis longtemps ; il est constitué par les petits mammifères peuplant la région. Dès 1910,

(*) Séance du 13 octobre 1948.

THIROUX et DUFOUGERÉ mettent en évidence l'infection spirochétienne naturelle d'un singe, *Erythrocebus patas*. En 1917, ANDRÉ LÉGER découvre un spirochète à l'examen direct du sang d'une musaraigne prise au piège dans les égouts de Dakar ; au cours des années 1917 et 1918, il examine au microscope le sang de plus de 500 rongeurs capturés à Dakar et trouve des spirochètes dans le sang de 2 d'entre eux, 2 surmulots *Rattus norvegicus* ; en 1918, il revient sur cette question et signale que malgré un nombre important d'examens de sang faits à Dakar par lui-même et ses prédécesseurs, on n'a jamais constaté la présence de spirochètes récurrents chez l'homme. NOC renouvelle cette affirmation en 1920, mais la même année il rapporte l'observation du premier cas de spirochétose sanguine humaine à Dakar ; il ne peut toutefois affirmer qu'il s'agisse d'un cas autochtone. En 1921, NOC et NOGUE rencontrent des spirochètes dans le sang d'un tirailleur originaire de la Côte d'Ivoire, mais vivant au Sénégal depuis longtemps. En 1922, MARCEL LÉGER trouve des spirochètes à l'examen direct du sang de 11 rongeurs sur 107 examinés et de 6 musaraignes sur 30 ; en 1923, il rapporte un cas de spirochétose sanguine mortelle chez un tirailleur en garnison à Thiès et présent au Sénégal depuis plus d'un an. Le premier cas d'infection humaine sûrement contractée à Dakar est signalé par GUILLET en 1926 ; un nouveau cas est rapporté en 1927 par MATHIS, DURIEUX et EWSTIFEIEFF ; plusieurs autres diagnostics de récurrente sont faits dès lors, ce qui permet à MATHIS d'affirmer que Dakar est un foyer endémique de typhus récurrent. NICOLLE et ANDERSON, après avoir noté, en 1927, l'étroite parenté existant entre *Spirochæta crociduræ* et *Spirochæta duttoni*, affirment en 1928 l'identité des 2 spirochètes ; la même année MATHIS montre que le spirochète récurrent dakarois n'est autre que *Spirochæta duttoni*, puis NICOLLE, MATHIS et ANDERSON apportent à nouveau la démonstration de l'identité du spirochète de la musaraigne et du spirochète de DUTTON. GONTIER et POPOFF rapportent en 1933 un cas de fièvre récurrente observé à Saint-Louis du Sénégal. En 1934, MATHIS et DURIEUX reviennent sur la fréquence de la spirochétose récurrente à tiques tandis qu'ADVIER, ALAIN et RIOU réunissent en deux ans 46 cas de récurrente humaine. En 1934, MATHIS et DURIEUX recherchent l'infection des petits mammifères à Dakar et à Saint-Louis ; à Dakar, l'inoculation à des rats blancs ou à des souris blanches de 137 cerveaux de rongeurs répartis en 27 lots donne 14 résultats positifs et l'inoculation de 34 cerveaux de musaraignes groupées en neuf séries fournit 6 résultats positifs ; en outre, l'inoculation du sang circulant leur permet de mettre en évidence l'infectiosité sanguine, 6 fois sur 34, chez la musaraigne

et jamais chez la souris grise. A Saint-Louis, l'inoculation de 15 cerveaux de rongeurs donne 3 résultats positifs tandis que l'inoculation de 4 cerveaux de rongeurs expédiés de Boghé (localité située sur le fleuve à 350 km. à l'est de Saint-Louis) donne un résultat positif. De ces recherches, MATHIS et DURIEUX concluent au grand danger présenté par la musaraigne ; l'ornithodore a en effet toute chance de s'infecter sur cet insectivore dont le sang est si fréquemment virulent ; au contraire, chez les muridés le spirochète n'a été trouvé que dans le cerveau, il ne joue donc plus aucun rôle dans la transmission de l'infection. Enfin en 1946, BOIRON et JONCHÈRE examinent 182 rongeurs et 6 musaraignes capturés à Dakar ; chez les rongeurs, les 182 examens directs du sang périphérique donnent 5 résultats positifs, 149 cerveaux groupés en 88 lots donnent 30 inoculations positives, 104 rates inoculées en 53 lots fournissent 11 résultats positifs ; aucune des 6 musaraignes n'a de spirochète visible à l'examen direct du sang, 2 cerveaux inoculés en 1 lot fournissent 1 résultat positif et 2 rates inoculées séparément n'infectent pas la souris blanche. Ces auteurs concluent que les muridés, au même titre que la musaraigne, concourent à la contagion.

L'agent transmetteur de l'infection est connu, depuis 1932, grâce à DURIEUX : il s'agit de l'*Ornithodorus erraticus*. L'ornithodore est largement répandu à Dakar et dans sa banlieue ainsi qu'en témoignent MATHIS et DURIEUX en 1934. En 1946, BOIRON et JONCHÈRE signalent également avoir trouvé *Ornithodorus erraticus* dans la plupart des terriers de rongeurs qu'ils ont eu l'occasion d'explorer à Dakar.

Nous avons examiné pendant une année, du 26 septembre 1946 au 25 septembre 1947, 512 rongeurs et insectivores capturés dans les différents quartiers de la ville de Dakar. Le principe qui nous a guidé est le suivant :

1° rechercher par l'examen et l'inoculation du sang l'infection sanguine actuelle, c'est-à-dire le degré de contagiosité ;

2° déterminer l'importance du réservoir de virus par l'inoculation du cerveau et de la rate.

Voici maintenant le protocole des expériences : les rats étaient apportés vivants à l'Institut Pasteur avec indication du lieu de leur capture ; à leur arrivée, ils étaient sacrifiés par immersion ou par chloroformisation, épucés puis autopsiés ; le cerveau et la rate, prélevés séparément et de façon aseptique, étaient broyés chacun dans un mortier, émulsionnés en eau physiologique et inoculés chacun à une souris blanche par injection intrapéritonéale ; du

sang prélevé par ponction cardiaque était inoculé une troisième souris, une goutte de ce sang étant réservée pour l'examen direct en goutte épaisse après coloration par le Giemsa.

Les expériences consacrées à l'étude du réservoir de virus ont l'habitude de réunir en lots plus ou moins importants les organes et en particulier les cerveaux des animaux à étudier; le résultat est obtenu ainsi plus rapidement et à moins de frais, il est souvent assez éloigné de la réalité. L'intérêt du travail que nous rapportons aujourd'hui réside dans le fait que nous avons procédé à l'examen et à l'inoculation séparée du sang, de la rate et du cerveau de chacun des animaux. A titre documentaire, précisons que l'étude de ces 512 animaux a nécessité l'inoculation de 1.536 souris blanches (3 par rat) dont le sang a été examiné chaque jour pendant 30 jours; le nombre d'examens microscopiques pratiqués est de 91 pour chaque rat, c'est-à-dire qu'au total 46.592 frottis de sang ont été examinés.

Nous condensons dans le tableau ci-dessous les examens pratiqués et les résultats obtenus :

	Nombre d'animaux examinés	Animaux infectés		Frottis sang +	Inoc. sang +	Inoc. cerveau +	Inoc. rate +
		Nombre	o/o				
Cricetomys gambianus	68	55	80,88 o/o	1	18	54	35
Arvicanthis rufinus	14	11	78,57 o/o	4	9	11	9
Rattus rattus alexandrinus	343	120	34,98 o/o	10	57	117	74
Rattus norvegicus	37	8	21,62 o/o	1	6	8	6
Rattus rattus rattus	40	6	15 o/o	0	3	5	6
Mastomys coucha	1	1		0	1	1	1
Taterona gambiana	1	0		0	0	0	0
Mus musculus	6	0		0	0	0	0
Hérisson	2	2		0	1	2	1
	512	203	39,64 o/o	16 3,12 o/o	95 18,55 o/o	198 38,67 o/o	132 25,78 o/o

Analysons les résultats de nos recherches.

1) 3,12 o/o des animaux examinés sont porteurs de spirochètes décelables par l'examen microscopique seul; ces animaux dont le sang présente des spirochètes à l'examen direct sont : 1 *Cricetomys gambianus*, 4 *Arvicanthis rufinus*, 10 *Rattus rattus alexandrinus* et 1 *Rattus norvegicus*; rappelons qu'André Léger avait déjà décelé des spirochètes dans le sang de 1 musaraigne et de

2 *Rattus norvegicus*. MARCEL LÉGER dans le sang de 3 *Rattus norvegicus*, 4 *Mastomys coucha*, 4 *Taterona gambiana* et 6 musaraignes, BOIRON et JONCHÈRE dans le sang de 1 *Arvicanthis rufinus* et de 4 *Rattus rattus alexandrinus*. Les muridés sont donc susceptibles d'être contagieux et la musaraigne n'est pas seule, comme le croyait MATHIS, à présenter un danger important.

2) BRUYNOGHE et DUBOIS en 1927, MATHIS et DURIEUX en 1930 ont montré que bien souvent le sang est infectant alors que l'examen microscopique est demeuré négatif. Cela peut tenir à ce que les spirochètes sont trop rares dans le sang pour être décelés par un simple examen direct ou bien que ces parasites au cours de leur évolution cyclique passent par une phase invisible. Quoi qu'il en soit, les inoculations de sang que nous avons pratiquées démontrent une fois de plus l'infectiosité du sang périphérique de nombreux animaux chez qui le spirochète n'a pu être mis en évidence ; en effet, alors que, sur 512 animaux, 16 seulement présentaient des spirochètes visibles dans le sang, 95 (18,55 o/o) avaient un sang qui, par inoculation, a infecté la souris blanche. Notons que le sang s'est révélé infectant chaque fois qu'il contenait des spirochètes, que dans 3 cas (1 *Cricetomys gambianus* et 2 *Rattus rattus alexandrinus*) l'inoculation du sang a été positive seule, l'examen direct ainsi que les inoculations de rate et de cerveau demeurant négatifs. Peut-être s'agissait-il d'une infection très récente, le sang étant encore très pauvre en spirochètes, la rate et le cerveau non encore infectés ; dans tous les autres cas l'infectiosité du sang s'est accompagnée de l'inoculation positive du cerveau et de la rate. Enfin, notons au passage la proportion vraiment considérable d'*Arvicanthis* au sang infectieux (64 o/o).

3) Les inoculations de la rate et du cerveau ont eu pour but de déterminer l'importance du réservoir de virus, c'est-à-dire la proportion d'animaux conservant le spirochète dans les organes. Dès 1891, SOUDAKIEWITCH a montré que la rate était le refuge des spirochètes ; en 1930 MATHIS et DURIEUX ont démontré que le spirochète de DUTTON peut persister dans cet organe 165 et même 201 jours après l'inoculation infectante. Dans notre expérience, sur 512 rates inoculées, 132 (25,78 o/o) ont permis d'infecter la souris ; dans 1 cas (1 *Rattus rattus rattus*) l'inoculation de la rate a été positive seule — peut-être l'infection était-elle déjà disparue du sang mais n'avait pas encore atteint le cerveau — et dans un deuxième cas le sang et la rate étaient infectants mais non le cerveau ; dans tous les autres cas, nous avons constaté l'infection parallèle de la rate et du cerveau. Nous avons vu qu'un animal sur quatre héberge des spirochètes dans la rate ; les parasites réfugiés dans la rate sont-ils susceptibles de reparaître dans la circu-

lation ? les expériences réalisées par Velu, Balozet et Zottner avec le spirochète hispano-marocain s'opposent à cette conception.

4) L'infection se conserve longtemps dans le cerveau. Werner, en 1924, Steiner et Sieinfeld en 1925, Prigge et Rothermund en 1927-1928 observent la persistance de *Spirochæta duttoni* dans le cerveau du rat blanc ou de la souris blanche alors que le sang n'est plus infectant. Bruynoghe et Dubois déterminent en 1927 que le cerveau demeure virulent 90 jours après l'inoculation infectante ; la même année, Levaditi et Anderson trouvent le spirochète dans le cerveau de la souris 39, 54 et 61 jours après l'inoculation et 19, 25, 34 et 51 jours après la crise, c'est-à-dire après la disparition du sang de spirochète de Dutton. Pour Schlossberger et Wichmann, le spirochète persiste dans le cerveau de la souris, du lapin et du rat 191 jours après l'inoculation. Enfin en 1930, Mathis et Durieux retrouvent le spirochète de Dutton dans le cerveau de la souris 235 jours, soit plus de sept mois, après l'inoculation infectante. Les inoculations que nous avons pratiquées nous montrent que, sur 512 cerveaux, 198, soit 38,67 o/o contiennent des spirochètes ; dans 68 cas le cerveau a été seul infectant, c'est que l'infection était déjà disparue du sang et des viscères. Cetteinfection si fréquente du cerveau ne paraît pas bien inquiétante, puisque le système nerveux central apparaît suivant l'expression même de Velu « comme un organe de conservation ou même de persistance passive des spirochètes » et que, d'après Mathis et Durieux, le spirochète une fois cantonné dans le cerveau « ne joue plus de rôle dans la transmission de l'infection ». Une restriction toutefois s'impose : Aznar aurait vu le spirochète de la récurrente espagnole reparaître, à la suite d'une inoculation de *Trypanosoma gambiense* ou de *Trypanosoma brucei*, dans le sang de rats guéris depuis quatre à cinq mois. De même Delorme et Anderson ont pu réveiller par l'inoculation de *Trypanosoma brucei* à la souris blanche une infection spirochétienne guérie. Egalement, Velu, Balozet et Zottner ont observé dans le sang d'un cobaye inoculé d'abord avec une souche de spirochète hispano-marocain, puis avec des trypanosomes et splénectomisé, la réapparition des spirochètes 154 jours après l'inoculation première. Enfin, Werner, Remlinger et Bailly, Joyeux et Sautet ont montré l'importance de la voie digestive pour la transmission de *Spirochæta duttoni* et l'on sait que les rongeurs dévorent volontiers le cadavre de leur voisin ; il est vrai que seuls les cerveaux des rats récemment infectés paraissent avoir provoqué la contagion. Il semble donc que certaines conditions, qui restent à préciser, soient capables d'entraîner le retour des spirochètes dans la circulation et par conséquent une

infectiosité nouvelle du sang périphérique. Nous pouvons donc admettre qu'un rat de Dakar sur trois est susceptible de contaminer l'ornithodore et par conséquent l'homme.

En réalité, tous les rongeurs de Dakar ne présentent pas un égal danger. A notre avis, la contamination doit être attribuée principalement aux espèces qui non seulement sont fréquemment infectées mais encore approchent le plus l'homme ; deux rongeurs en l'occurrence sont à incriminer particulièrement :

1) *Cricetomys gambianus*, très répandu à Dakar, infecté dans la proportion considérable de plus de 80 o/o, hôte habituel des jardins et des cours et dont le terrier, riche en ornithodores, s'ouvre fréquemment au voisinage des habitations.

2) *Rattus rattus alexandrinus*, le plus commun de tous les rongeurs de la ville, commensal de l'homme, est infecté, lui aussi, de façon appréciable (35 o/o).

Arvicanthis rufinus, trouvé infecté dans près de 80 o/o des cas, n'a guère été rencontré que dans la zone du port, au môle 8, loin des locaux d'habitation; *Rattus norvegicus* n'est pas très fréquent dans la ville ; *Rattus rattus rattus* lui non plus n'est pas très répandu, ses mœurs particulières (il niche volontiers dans les greniers) lui permettent d'être moins souvent piqué par les tiques que les espèces qui habitent les terriers.

En définitive, l'examen, poursuivi pendant une année, de 512 rongeurs et insectivores capturés à Dakar nous a montré :

1° que le sang de 18,5 o/o de ces animaux était infectieux,

2° que le virus récurrent pouvait être retrouvé chez 40 o/o de ces petits mammifères.

Tous ces animaux sont susceptibles d'héberger le spirochète, mais certains d'entre eux constituent un réservoir de virus particulièrement dangereux pour l'homme, ce sont *Cricetomys gambianus* et *Rattus rattus alexandrinus* qui, non seulement sont fréquemment infectés, mais encore creusent leurs terriers à proximité des habitations. Ces terriers donnent asile à *Ornithodorus erraticus*, agent vecteur de l'infection récurrentielle à Dakar. L'homme sera pour l'ornithodore une proie d'autant plus facile que sa résidence sera plus proche d'un terrier de rongeur.

Pour lutter efficacement à Dakar contre la récurrente, il ne suffit pas de combattre le rongeur ; il faut supprimer, d'un même

coup, les terriers, les rongeurs et leurs parasites. Cette tâche suppose la recherche méticuleuse des terriers, le traitement de ces terriers par la chloropicrine suivi de l'obturation immédiate du ou des orifices d'entrée, enfin la destruction des terriers ainsi traités. Ces mesures, bien entendu, ne doivent pas exclure les mesures plus générales de lutte contre le rat dans ce pays qui, s'il connaît à l'état endémique la fièvre récurrente à tiques et le typhus murin, n'en demeure également pas moins sous la menace d'une épidémie de peste.

(Institut Pasteur de l'A. O. F.).

BIBLIOGRAPHIE

1. ADVIER (M.), ALAIN (M.) et RIOU (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1934, XXVII, p. 593.
2. AZNAR (P.). — *Arch. del Instituto Nacional de Hygiene de Alfonso XIII*, 4e ann., fasc. 4, oct. 1926, p. 121.
3. BOIRON (H.) et JONCHÈRE (H.). — *Bull. med. de l'A. O. F.*, séance du 10 octobre 1946.
4. BRUYNOGHE (R.) et DUBOIS (A.). — *Bull. Acad. Royale de Belgique*, 1927, VII, n° 8, p. 578.
5. DELORME (M.) et ANDERSON (T. E.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 1183.
6. DURIEUX (CH.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, XXV, p. 13.
7. GONTIER et POPOFF. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, XXVI, p. 1292.
8. GUILLET (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1926, XIX, p. 860.
9. JOYEUX (CH.) et SAUTET (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, XXXI, p. 279.
10. LÉGER (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1917, X, p. 820.
11. LÉGER (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1918, XI, p. 64.
12. LÉGER (A.). — *Bull. Comité d'Etudes histor. et scientif. A. O. F.*, 1918, p. 249.
13. LÉGER (M.). — *Rapport sur le fonctionnement de l'I. de Biol. de l'A. O. F.*, 1922, p. 66.
14. LÉGER (M.). — *Revista medica di Angola*, 1923, p. 279.
15. LEVADITI (C.) et ANDERSON (T. E.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1928, CXXXVI, p. 653.
16. MATHIS (C.), DURIEUX (C.) et EWSHIFEIEFF (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, XX, p. 441.
17. MATHIS (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, XX, p. 700.
18. MATHIS (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1928, XXI, p. 472.
19. MATHIS (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1928, XXI, p. 585.
20. MATHIS (C.) et DURIEUX (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, XXIII, p. 862.
21. MATHIS (C.) et DURIEUX (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, XXV, p. 843.
22. MATHIS (C.) et DURIEUX (C.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1934, III, p. 528.
23. MATHIS (C.) et DURIEUX (C.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1934, III, p. 839.

24. NICOLLE (CH.) et ANDERSON (T. E.). — *Arch. I. P. Tunis*, 1927, XVI, p. 200.
25. NICOLLE (CH.) et ANDERSON (T. E.). — *Arch. I. P. Tunis*, 1928, XVII, p. 20.
26. NOC (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1920, XIII, p. 672.
27. NOC (F.) et NOGUE (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1921, XIV, p. 460.
28. RIMLINGER (P.) et BAILLY (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CII, p. 503.
29. SCHLOSSBERGER (H.) et WICHMANN (F. W.). — *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Kt.*, 1929, CIX, p. 493.
30. SOUDAKIEWITCH (J.). — *Ann. de l'I. P.*, 1891, V, p. 545.
31. THIROUX (A.) et DUFOUGERE (W.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910, III, p. 23.
32. VELU (H.), BALOZET (L.) et ZOTTNER (G.). — *Arch. I. P. Tunis*, 1931, XX, p. 21.
33. WERNER. — *Zeitschr. f. Hyg. und Infekt.*, 1924, CIII, p. 157.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'INTOXICATION EXPERIMENTALE SUBAIGUE ET CHRONIQUE PAR LES SUBSTANCES TOXIQUES VERMINEUSES

Par R. DESCHIENS et M. POIRIER (*)

Nous avons montré que l'intoxication subaiguë ou chronique du cobaye, du rat et du chat par les extraits vermineux d'Ascarides, de Tænia, de Douves et par le liquide hydatique en injections intramusculaires se traduit : 1° par des déterminations broncho-pulmonaires congestives, œdémateuses et inflammatoires, avec stase veineuse, ainsi que par un bronchospasme intermittent, rémittent ou permanent ; 2° par des altérations irritatives ou nécrotiques du foie et des reins ; 3° par une hyperleucocytose avec polynucléose sans éosinophilie ; 4° par un amaigrissement progressif. Les symptômes et les lésions observés sont comparables à ceux provoqués par l'intoxication chronique par l'histamine et revêtent le tableau clinique des helminthiases chroniques (1) (2).

Le cobaye et le jeune chat sont très sensibles à l'action toxique qui détermine chez eux, lorsqu'on emploie des doses suffisantes d'extraits vermineux, une maladie aiguë ou subaiguë pouvant évoluer vers la mort en 3 à 23 jours, suivant l'extrait utilisé ; la sensibilité du rat est sensiblement moindre.

Les examens anatomo-pathologiques toujours concordants mon-

(*) Séance du 12 mai 1948.

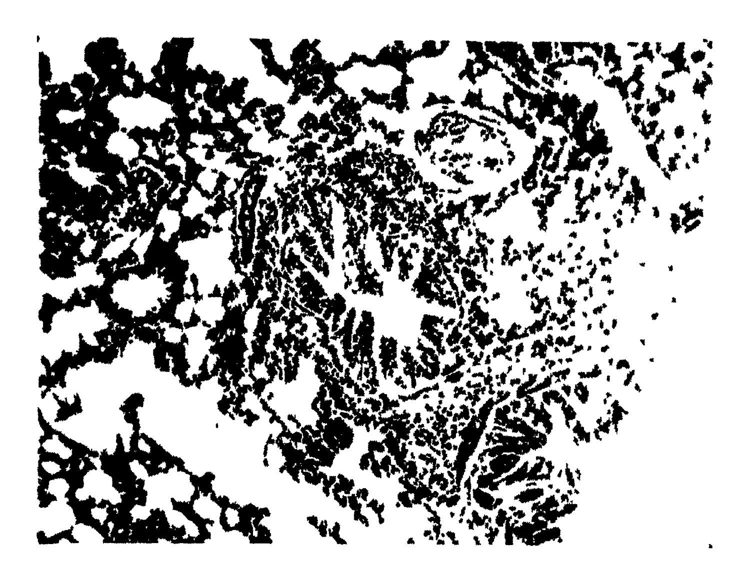


Fig. 1. — Poumon de cobaye : intoxication chronique par l'extrait d'*A. megalocephala*. Bronches contractées, infiltration de la trame pulmonaire, foyers d'alvéolite hémorragique (G. = 90 diam.) (Service photomicrographique de l'Institut Pasteur).

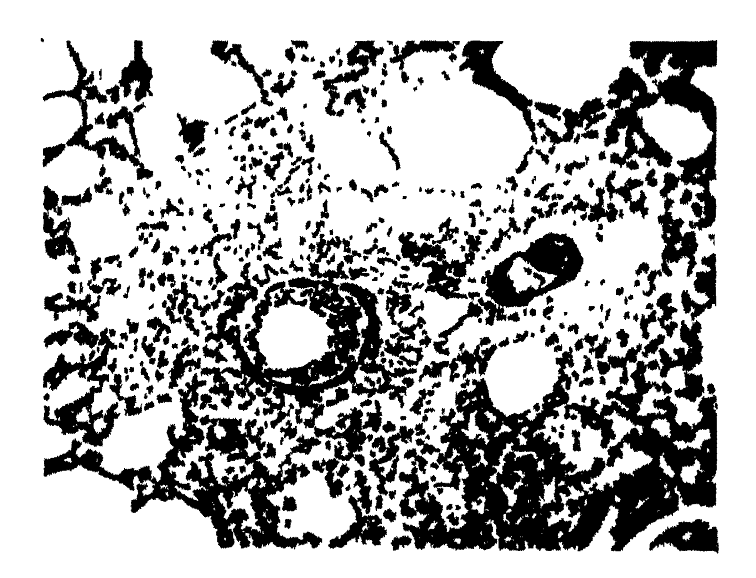


Fig. 2. — Poumon de cobaye : intoxication chronique par le liquide hydatique. Bronches exsudatives, infiltration, alvéolite séreuse avec infiltration (G. = 400 diam.) (Service photomicrographique de l'Institut Pasteur).

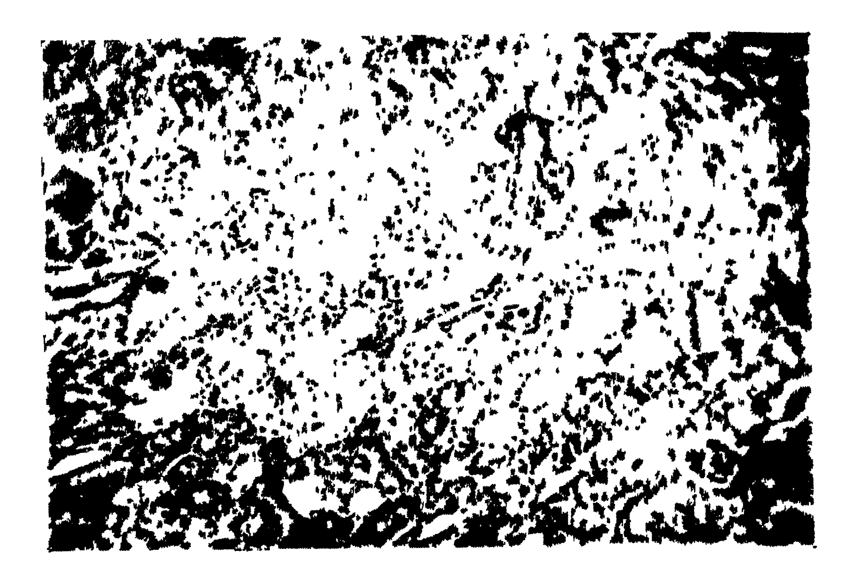


Fig. 3. — Rein de cobaye : intoxication chronique par l'extrait trichloroacétique d'*A. megalocephala*. Tuméfaction, trouble et dégénérescence granuleuse des tubes contournés, foyers d'infiltration hémorragique (G. = 200 diam.) (Service photomicrographique de l'Institut Pasteur).

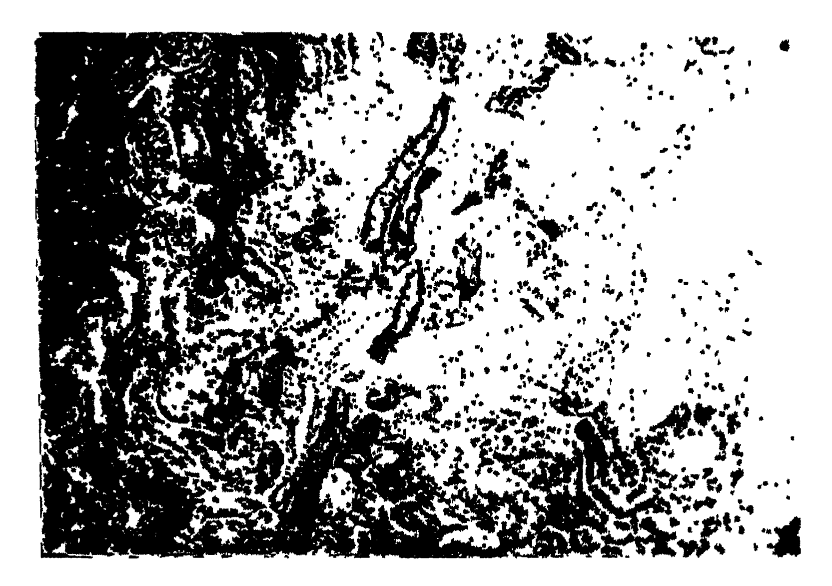


Fig. 4. — Rein de cobaye : intoxication chronique par l'extrait trichloroacétique d'*A. megalocephala*. Dilatation et œdème des glomérules (G. = 150 diam.) (Service photomicrographique de l'Institut Pasteur).

trent, comme nous l'avons dit, des lésions surtout pulmonaires, rénales et hépatiques, dont l'intensité est en rapport avec l'origine spécifique des extraits vermineux et avec la posologie instituée. Nous en donnons ici une relation complète.

Extraits d'Ascaris

7 cobayes de 450 g. à 630 g. n°s 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, ont reçu par la voie intramusculaire (2 cm³ tous les 2 jours) de 4 à 15 cm³, au total, par kilogramme de poids, d'extrait aqueux ou d'extrait trichloracétique dialysé d'ascaris, préparés suivant une technique dérivée de celle de M. Machebœuf et M. Mandoul et déjà exposée par nous (3) (4).

Chez tous ces animaux la mort est survenue en 3 à 28 jours. Les lésions constatées, d'intensité variable, en fonction des doses reçues, ont été les suivantes :

Appareil respiratoire. — L'examen macroscopique montre des poumons œdématiés, turgescents à des degrés divers, flottant sur l'eau.

L'examen macroscopique met en évidence des bronches contractées, desquamées, souvent de l'œdème péribronchique, constamment de l'ectasie vasculaire. On note une infiltration, par plaques, ou diffuse de la trame pulmonaire, ou une alvéolite séreuse disposée en larges placards; l'alvéolite peut offrir un caractère hémorragique (fig. 1 et 2). Il convient de noter que l'infiltrat pulmonaire n'est pas éosinophilique.

Foie. — Macroscopiquement, l'organe est congestionné, le microscope révèle de l'ectasie vasculaire, parfois des infiltrats périvasculaires, des plages hémorragiques, de la stéatose en foyers et de la pycnose des cellules hépatiques, généralement sans dissociation (fig. 3).

Reins. — Ils sont habituellement le siège de lésions très importantes révélatrices de l'intensité de l'action toxique.

Les reins sont gros et congestifs; ils montrent à l'examen microscopique, de l'ectasie vasculaire, de la congestion, de la dilatation ou de l'œdème des glomérules, de l'infiltration interstitielle parfois hémorragique ; on peut noter des suffusions sanguines (fig. 4 et 5). Les tubes contournés sont le siège d'une tuméfaction trouble et parfois d'une dégénérescence granuleuse (fig. 6 et 7).

Le sang indique, en ce qui concerne les éléments figurés, une hyperleucocytose générale importante dont le taux, chez le cobaye, s'élève en moyenne de 40 o/o à 70 o/o; il n'a pas été constaté d'éosinophilie.

Des altérations concernant la série rouge s'observent ; le cobaye 92 ayant reçu 15 cm³ d'extrait d'ascaris (dose la plus élevée de la série), par kilogramme de poids, a présenté des signes d'anémie grave (taux de l'hémoglobine 50 o/o, anisocytose, poïkilocytose, myélocytes, cellules embryonnaires).

EXTRAITS DE TÆNIA SAGINATA

9 cobayes de 260 g. à 510 g. n°s 14, 15, 16, 33, 51, 52, 53, 56, 57, ont reçu par la voie intramusculaire 2 cm³ (tous les 2 jours) 31 à 84 cm³ par kilogramme de poids, au total d'extrait trichloracétique dialysé de *T. saginata*, soit de 31 à 84 mg. par kilogramme d'animal de substance toxique sèche (*).

Sur les 9 animaux intoxiqués, 2 sont morts le 10e et le 14e jour après avoir reçu respectivement 30 cm³ (0 g. 03 d'extrait) et 43 cm³ (0 g. 043 d'ex. sec) d'extrait par kilogramme de poids au total ; les 7 autres ont été sacrifiés le 16e jour après avoir reçu 66 cm³ (0 g. 066 d'ex. sec) par kilogramme de poids au total.

Les lésions observées ont été les suivantes chez tous les animaux :

Appareil respiratoire. — Macroscopiquement les poumons sont congestionnés et légèrement œdématiés par plages.

Microscopiquement les bronches sont contractées et desquamées. On note de l'ectasie vasculaire, de l'œdème pulmonaire et une alvéolite séreuse très étendue, souvent disposées par nappes laissant des îlots d'alvéolite ; il existe une infiltration mais plus légère que dans l'intoxication par les extraits d'ascarides. Nous n'avons noté ni alvéolite hémorragique ni suffusions sanguines.

Foie. — Macroscopiquement le foie est congestionné et augmenté de volume ; microscopiquement, il présente de l'ectasie veineuse, une infiltration généralement discrète, parfois de l'œdème des espaces portes et une réaction endothéliale.

Reins. — Les reins, macroscopiquement, sont gros et congestifs ; microscopiquement, ils manifestent de la dilatation des glomérules et des lésions irritatives des tubes contournés. Dans quelques cas on observe des lésions nécrotiques de l'épithélium des tubes urinifères.

Le sang. — Du point de vue hématologique, on note une hyperleucocytose portant sur les polynucléaires neutrophiles dont le chiffre s'élève en moyenne de 41 à 57 o/o, augmentation moins

(*) 1 cm³ d'extrait trichloracétique correspond à 1 mg. de subtance active sèche.

élevée que celle qui est enregistrée dans l'intoxication par les extraits d'ascaris. Le taux des éosinophiles n'est pas modifié en général, cependant, chez le cobaye n° 15, il est passé de 2 à 11 o/o ; l'anémie avec anisocytose, poïkilocytose et présence de cellules de Turck a été notée chez le cobaye n° 56.

Dans l'ensemble, les lésions décrites, quoique bien caractérisées, sont atténuées par rapport à celles relevées dans l'intoxication expérimentale par l'extrait d'ascaris ; les altérations sont congestives, irritatives, parfois infiltrantes, exceptionnellement dégénératives. L'hyperleucocytose est aussi moins marquée.

Liquide hydatique

9 cobayes nos 63, 64, 65, 68, 69, 70, 71, 72 et 73 ont reçu pendant 7 à 24 jours, par la voie intramusculaire (2 cm³ tous les 2 jours) 32 cm³ à 55 cm³ par kilogramme de poids au total de liquide hydatique ou d'extrait trichloracétique de liquide hydatique. Parmi les 9 animaux intoxiqués, 3 sont morts spontanément entre le 7e et le 9e jour ; les autres ont été sacrifiés le 24e jour.

L'examen anatomo-pathologique montre les altérations suivantes :

Appareil respiratoire. — Macroscopiquement, les poumons sont congestionnés et sont le siège d'œdème zonaire. Microscopiquement, les bronches sont contractées et desquamées, il existe une alvéolite séro-hémorragique généralement très marquée, de l'ectasie vasculaire et une infiltration diffuse ; ce sont, en bref, des manifestations d'œdème pulmonaire.

Foie. — Gros et congestif, il offre de la stase veineuse, une réaction endothéliale et une légère stéatose. On peut noter des noyaux pycnotiques.

Reins. — Gros et congestionnés macroscopiquement, les reins indiquent, microscopiquement, de la dilatation glomérulaire et, dans certains cas, de la nécrose des glomérules. Les tubes contournés sont le siège de lésions dégénératives et, dans certains cas, de tuméfaction trouble.

Sang. — Le sang révèle une polynucléose s'élevant en moyenne de 43 o/o à 80 o/o, sans éosinophilie. Le taux de l'hémoglobine s'abaisse à 50 o/o. L'anisocytose et la poïkilocytose ont été notées. La rate offre un aspect hémorragique.

Les lésions, en général, sont plus marquées que celles notées dans l'intoxication par l'extrait de *saginata* et moins intenses que celles relevées dans l'intoxication par l'extrait d'ascaris ; elles vont au delà de la simple irritation et ont un caractère dégénératif, avec tendance hémorragique.

Témoins

3 séries de témoins ont été instituées ; l'une concernait une série de 5 cobayes qui reçurent, tous les 2 jours, pendant 15 jours 2 cm³ d'extrait trichloracétique de sérum de cheval ; l'autre de 3 cobayes qui reçurent tous les 2 jours, pendant 10 jours, 2 cm³ d'extrait trichloracétique de foie de porc. Ces animaux maintinrent leur état général ou engraissèrent et ne présentèrent pas de lésions macroscopiques ou microscopiques.

Une autre série de 4 cobayes normaux a été sacrifiée au gaz d'éclairage. L'examen du poumon, du foie et des reins de ces animaux a permis de relever, dans deux cas, une légère contraction des petites bronches des exsudatus leucocytaires bronchiques, des amas lymphoïdes disséminés et parfois une infiltration diffuse légère de la trame avec des ganglions hypertrophiés ; le foie et les reins étaient normaux. Les constatations pulmonaires faites dans ces cas sont révélatrices de la sensibilité broncho-pulmonaire du cobaye et de la fréquence, chez le cobaye dit normal, d'altérations pulmonaires disséminées. Ces faits doivent intervenir dans l'interprétation des résultats et il ne faut retenir comme valables que les lésions franches et systématisées, ainsi que nous l'avons fait.

Conclusions. — Les lésions anatomo-pathologiques que nous avons relevées dans l'intoxication vermineuse expérimentale du cobaye, du chat et du rat, par l'extrait d'*Ascaris megalocephala*, par l'extrait de *Tænia saginata* et par le liquide hydatique, ont un caractère homogène en ce qui concerne leur localisation et les altérations qu'elles provoquent. L'appareil respiratoire, le foie et les reins sont constamment touchés à des degrés et à des stades divers, suivant la substance toxique vermineuse utilisée et la posologie retenue. L'extrait de tænia provoque des manifestations surtout congestives, irritatives et œdémateuses, et rarement des lésions dégénératives. Le liquide hydatique plus toxique détermine des accidents inflammatoires assez souvent dégénératifs et nécrotiques et des hémorragies. L'extrait d'*A. megalocephala*, particulièrement toxique, suscite des accidents à la fois inflammatoires, dégénératifs et hémorragiques.

Si l'anémie n'est pas constante dans ces intoxications, elle est cependant parfois relevée. L'hyperleucocytose est, au contraire, constante, généralement sans éosinophilie.

Les lésions observées montrent une grande analogie avec celles

que nous avons notées dans l'intoxication expérimentale subaiguë du cobaye par l'histamine (5).

Institut Pasteur.
Groupe des Services de Parasitologie.

BIBLIOGRAPHIE

(1) DESCHIENS (R.) et POIRIER (M.). — *C. R. Acad. des Sc.*, 1947, CCXXIV, p. 689.
(2) DESCHIENS (R.) et POIRIER (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, XXIII, p. 1151.
(3) MACHEBŒUF (M.) et MANDOUL (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, CXX, p. 1032.
(4) DESCHIENS (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1942, XXXV, p. 115.
(5) DESCHIENS (R.) et POIRIER (M.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1947, nos 13 et 14, p. 231.

Discussion.

R. MONTEL. — Les images anatomo-pathologiques présentées par MM. DESCHIENS et POIRIER évoquent des lésions allergiques ou anaphylactiques, il serait intéressant de savoir si les cobayes en expérience ont présenté des lésions cutanées. En 1916 (*Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*) j'ai attiré l'attention sur une complication relativement fréquente de l'ascaridiose en Indochine : l'*érythème noueux*, dont les lésions histo-pathologiques (capillarites) rappellent aussi les troubles tissulaires observés dans l'anaphylaxie et l'allergie.

Un enfant Annamite âgé de 2 ans 1/2 me fut amené pour des lésions d'érythème noueux généralisé, véritable dermatite contusiforme. Les lésions étaient ecchymotiques à un tel point que la famille soupçonnait la nourrice d'avoir maltraité son nourrisson et me le montrait dans le but d'obtenir un certificat médico-légal pour coups et blessures. Un traitement anthelmintique amena l'expulsion de 157 vers et la disparition de tous les troubles cutanés et généraux.

Chez un enfant Annamite de 14 mois présentant aussi de l'érythème noueux un traitement approprié amena l'expulsion de 55 ascaris et la disparition de la dermatose et des troubles généraux.

Ultérieurement j'ai eu plusieurs fois l'occasion de constater en Cochinchine et en France la coexistence de l'ascaridiose et de l'érythème noueux.

Un dermatologiste mexicain m'a affirmé que, dans son pays, l'érythème noueux était souvent lié à l'ascaridiose.

Ces faits sont intéressants. En France, en effet, les pédiastres sont à peu près unanimes à considérer l'érythème noueux comme une manifestation de la primo infection tuberculeuse au même titre que la conjonctivite phlycténulaire. Les dermatologistes au contraire considèrent l'érythème noueux comme un syndrome commun à plusieurs maladies et intoxication (érythème noueux des sulfathiazols).

Je me permets de demander à MM. Deschiens et Poirier de vouloir bien porter leur attention sur les lésions cutanées des cobayes soumis à l'intoxication vermineuse *ascaridienne* expérimentale. Si quelque lésion analogue à l'érythème noueux était constatée le fait aurait un indiscutable intérêt au point de vue pathologie générale.

En ce qui concerne la mise en évidence d'histamine dans les extraits vermineux, le test de Lewis ou triade de Lewis pourrait peut-être donner des renseignements.

Le Gérant : G. MASSON

Dépôt légal : 1949, 2e trimestre, No d'ordre 904, Masson et Cie, éditeurs, Paris.
Barnéoud frères et Cie, imprimeurs (31.0566). Laval No 1018. — 4-1949.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 9 MARS ET 13 AVRIL 1949

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE (*)

SÉANCE DU 9 MARS 1949

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

BRYGOO (E.). Essais de traitement de la filariose par le 3.799 R. P. — CECCALDI (J.) et ARNOULT (H.). Emploi de la pentamidine par voie intraveineuse en trypanosomiase humaine dans les cas de rechutes sanguines. — GAUD (J.), BARDON (H.) et LAFOND (P.). Expérience de lutte antimouches au Maroc. — HENRY (X.). Hémozoïne artificielle. Hémomélanine et paludofloculation. — HOLSTEIN (M.). Notes sur la biologie d'*Aedes aegypti* en Basse Côte d'Ivoire. — LALOUEL (J.). La trypanosomiase dans le bas Oubangui de 1907 à 1948. — LAUNOY (L.). Précisions sur la virulence actuelle de *T. gambiense* (souche Youndé), pour le rat blanc. — LINDBERG (K.). Les crustacés copépodes comme ennemis naturels de

(*) Les mesures de contingentement du papier de presse et l'importance des travaux que nous recevons nous mettent dans l'obligation de différer l'impression de certaines communications et de certains mémoires. Ces communications ou ces mémoires seront publiés dans les numéros à venir des Bulletins *dans l'ordre où ils auront été reçus*. Afin d'assurer une prise de date aux travaux ainsi reportés, ceux-ci sont mentionnés dans cette rubrique relative à l'ordre du jour des séances.

larves d'Anopheles. — PICK (F.). A propos du cycle évolutif de *Plasmodium gallinaceum* Brumpt 1935. — RAFYI (A.) et MAGHAMI (G.). Recherches sur l'infection expérimentale des rongeurs par *S. microti* Rafyi 1946. — TISSEUIL (J.). Lèpre et filariose cutanée.

SÉANCE DU 13 AVRIL 1949

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

BROUNST (G.). Présence de *Plasmodium ovale* à Beyrouth. — CANET (J.). Nivaquine et Paludrine : posologie curative optima. — DELANOË (Mme E.). Le Darmous. — CECCALDI (J.), PELLISSIER (A.) et ARNOULT (H.). Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine par la pentamidine injectée par voie intraveineuse. — HARANT (H.) et MIDROUILLET (Mme). Sur un nouveau cas de cœnurose humaine. — LAUNOY (L.). Nouveaux documents sur la prophylaxie chimique, obtenus par voie orale, chez le rat, contre l'infection à *Trypanosoma gambiense* (souche Yaoundé). — SCHNEIDER (J.) et MECHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme à *Pl. malariæ* par le chloriguane (chlorhydrate N-1-chlorophényl-N-5-isopropyl biguanide) (Paludrine).

ADDENDUM

Séance du 12 janvier 1949, ajouter aux communications :

SCHNEIDER (J.). — Exploration fonctionnelle hépatique dans le paludisme.

NÉCROLOGIE

L. VAN HOOF
(1890-1948)

M. A. SICÉ. — Le 6 décembre dernier succombait à Anvers le professeur L. M. J. J. VAN HOOF, membre correspondant étranger de notre Société. L'œuvre scientifique de notre collègue englobe

un grand nombre de maladies endémiques et épidémiques observées par lui, aussi par ses collaborateurs, au Congo Belge où il débutait en 1916, mêlé aux opérations militaires de l'Est-africain. L'un de ses premiers mémoires, paru d'ailleurs dans le *Bulletin* de notre Société en 1917, expose les manifestations de la fièvre récurrente parmi les troupes belges en campagne ; il devait être suivi en 1922 d'un travail complémentaire sur cette même infection.

La trypanosomiase humaine et animale fut l'un des principaux sujets de ses observations et de ses recherches : rôle du porc indigène comme réservoir de *T. gambiense*, transmission cyclique de races résistantes de *T. gambiense* par *Gl. palpalis*, irrégularité de la transmission de ce trypanosome par *Gl. palpalis*, observations d'infections naturelles causées par *T. brucei* dans une région infestée de *Gl. palpalis* alors que *Gl. morsitans* en était absente, recherches sur les trypanosomes pathogènes du bétail de Léopoldville. Ces données importantes de l'épidémiologie de l'infection n'ont cessé de l'occuper.

Non moins perspicaces et fructueux sont les travaux qu'il a consacrés à la thérapeutique de la trypanosomiase humaine et animale : essais de traitement à l'aide du Silbersalvarsan et du sulfarsénol, du tartrobismuthate de potassium et de sodium, de la trypaisamide, des composés antimoniaux Dn7, Dn9, Dn12, Dn18, du Bayer 205 éprouvé dans toute une suite d expérimentations thérapeutiques d'une part, préventives d'autre part. L'efficacité de la pentamidine fut étudiée par lui dans le traitement puis dans la prévention de la trypanosomiase humaine : avec ses collaborateurs C. Henrard et E. Peel, il montrait que des volontaires ayant reçu une seule dose de 0,002-0,003 mg. de pentamidine par kilogramme de poids vif, résistaient pendant 10-12 mois à des piqûres répétées de glossines infectantes.

D'importants mémoires sur l'épidémiologie de la maladie du sommeil dans des provinces du Congo belge ont été apportés par lui à la Commission technique internationale de la Société des Nations dont il avait été l'un des membres à Entebbe.

Si la trypanosomiase captiva son attention, elle fut souvent éclipsée par d'autres recherches portant sur le pian, la dysenterie bacillaire, l'amibiase, la tuberculose, l'alastrim, l'actinomycose, le paludisme, son dernier travail en collaboration avec E. Peel est consacré à des recherches sur le paludisme congénital à la maternité indigène de Léopoldville ; l'étendue de ses connaissances, comme la diversité de ses activités, ressortent de l'ensemble de tels travaux.

Le docteur Van Hoof a exercé au Congo belge toutes les fonc-

tions qui peuvent incomber au Corps médical, y compris celles de Médecin en Chef-Directeur du Service de l'Hygiène. Survint la guerre, il se donna pleinement à l'organisation et au fonctionnement des Services médicaux du Corps expéditionnaire Belge, se rendant sur place en Nigeria, au Kenya, au Moyen-Orient pour travailler sans cesse à l'amélioration des possibilités de traitement, d'évacuation, de secours aux malades et blessés des effectifs belges engagés. Qu'il me soit permis de rendre à sa mémoire un hommage personnel de gratitude pour l'amicale et confiante collaboration qu'il sut procurer avec cordialité au Service de Santé des Forces Françaises libres.

De retour en Belgique, il se vit confier la chaire de protozoologie et de pathologie à l'Institut de Médecine tropicale Prince Léopold à Anvers. Il est mort à son poste.

En votre nom, mes chers Collègues, j'adresse à Mme Van Hoof, à sa famille, au Directeur de l'Institut de Médecine tropicale Prince Léopold l'expression de nos regrets et de notre affliction.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

(Séance du 12 mai 1948)

R. Chaussinand. — M. J. Tisseuil a publié dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, t. XLI, 1948, p. 649, deux cas d'inoculation positive de la lèpre humaine au rat d'élevage obtenus au service de la lèpre de l'Institut Pasteur à Paris.

Nous voudrions préciser à ce sujet que la première expérience de M. Tisseuil (1931-1932) n'a été publiée par l'auteur que postérieurement à la mort du regretté Professeur Marchoux survenue en 1943. L'expérience faite de 1943 à 1947 a été faite en dehors du contrôle du Service de la Lèpre et n'engage que M. Tisseuil.

Service de la Lèpre, Institut Pasteur de Paris.

(Séance du 7 juillet 1948)

CONSIDÉRATIONS RELATIVES A L'AMIBIASE

M. C. Mathis. — A la séance du 7 juillet dernier, à propos d'une communication de MM. Schneider et Montezin, sur l'amibiase expérimentale, j'ai été amené à faire quelques remarques. Prenant

après moi la parole, mon collègue et ami Montel m'a fait des objections qui, au premier abord, paraissent très sérieuses. En raison de l'autorité qui s'attache à son nom en pathologie exotique, je lui dois une réponse.

Je m'efforcerai d'être bref d'autant plus qu'au cours de ma carrière, j'ai eu l'occasion à plusieurs reprises, d'exposer mon point de vue. En 1916, avec la collaboration de Louis Mercier, j'ai publié une revue sur l'*Amibe de la dysenterie* dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur* dirigé par mon maître F. Mesnil. Plus tard j'ai été chargé d'écrire l'article sur l'*Amibiase* dans le *Traité de pathologie exotique* de Grall et Clarac (1920) et dans le *Traité de médecine* de Gilbert et Carnot (1926). En 1918, P. Ravaut dans un livre sur l'*Amibiase* écrit : « Au laboratoire, il faut savoir « rechercher les amibes et surtout les kystes amibiens, sur lesquels « avant la guerre, nous ne possédions aucune notion précise ; « seules les recherches de Mathis publiées en 1913 à la *Société « médico-chirurgicale de l'Indochine* donnaient sur ce sujet des « notions précises, mais elles étaient méconnues en France et nous « ne saurions trop remercier le professeur Mesnil, de l'Institut « Pasteur, de nous avoir révélé l'existence de ces mémoires capi- « taux ».

Ceci dit, venons-en aux critiques de Montel ; il redoute que l'amibiase devienne un grand danger en France. Je rappelle qu'en 1918 à la *Société de biologie* s'était ouvert un débat sur le péril que faisaient courir les amibiens des Armées. Déjà à cette époque, je n'ai pas hésité à affirmer que ces craintes étaient vaines. Les faits m'ont donné raison, le nombre des dysentériques a augmenté mais en faible proportion. Montel nous dit que les autorités médicales américaines sont très inquiètes sur l'extension de la maladie et il ajoute qu'en 1933, il avait été observé à Chicago une véritable épidémie de dysenterie amibienne. Je ferai d'abord remarquer que ce terme d'épidémie ne peut s'appliquer à l'amibiase qui se propage d'individu à individu par les mains souillées avec des kystes amibiens. Dans cette maladie, il n'y a pas éclosion simultanée de nombreux cas, comme cela se passe dans le choléra et la fièvre typhoïde. Mais il est possible qu'il y ait aux Etats-Unis une recrudescence de dysenterie amibienne et certainement, pour un temps limité. Il y a dans ce vaste pays des zones froides, tempérées et chaudes où la flore intestinale ne doit pas être partout identique. Je ne possède pas les travaux parus aux Etats-Unis et il faudrait les lire de près. En France paraissent de temps à autre des communications sur l'amibiase qui sont sobres de détail sur les kystes amibiens. J'ai été appelé un jour dans un grand service d'un hôpital parisien pour vérifier une préparatiou où l'on croyait voir des

amibes dysentériques, il ne s'agissait que de leucocytes. En France l'amibiase ne paraît pas très répandue et notre Secrétaire général Deschiens et son collaborateur Lamy ont toutes les peines du monde pour avoir des porteurs d'amibe dysentérique.

J'en arrive au travail de Vedder que Montel considère comme prophétique. Dès 1913, notre collègue Gauducheau a fait la critique des expériences, mais même en admettant qu'elles aient été correctement conduites, il me paraît hasardeux de conclure que le comportement des amibes de culture est le même que celui de l'amibe parasite. En ce qui concerne Léonard Rogers, j'estime qu'il a eu une intuition géniale quand il décida de substituer le chlorhydrate d'émétine à l'abominable Ipéca à la brésilienne.

Enfin j'ai émis un doute sur la possibilité de découvrir un agent amœbicide. Je me demande à quelle dose il faudrait administrer le médicament pour qu'il arrive dans l'intestin en dilution suffisante pour tuer les amibes saprozoïtes rampant à la surface de l'intestin et surtout les kystes. Les médecins qui ont obtenu de grands succès thérapeutiques dans la dysenterie amibienne, reconnaissent qu'après la cure, les amibes tétragènes et les kystes subsistent.

Un nouveau médicament, la conessine, vient de faire son apparition, on fonde sur lui de grands espoirs. Notre collègue Lavier lui a consacré un travail d'ensemble bien documenté qu'il nous a communiqué à la séance du 7 juillet dernier. Ce médicament paraît plus maniable que le chlorhydrate d'émétine mais son action à dose thérapeutique sur les kystes amibiens me paraît bien problématique.

Je m'excuse d'avoir été un peu long, mais je n'ai pas cependant la naïveté de croire que j'ai rallié à mes idées mon contradicteur Montel. Il est bien qu'il en soit ainsi. Quel serait l'intérêt de nos réunions si des points de vue différents ne pouvaient s'affronter ?

M. L. R. Montel. — Je répondrai à notre collègue Mathis que je n'ai jamais dit, ni écrit que l'extension de l'amibiase aux pays tempérés est un « *grand danger* » pour la France, l'Europe et l'Amérique du Nord ; j'ai déclaré simplement que cette progression était *inquiétante* et méritait attention.

Il est facile de constater, dans les hôpitaux parisiens et dans ceux de province, que les cas d'amibiase tropicale et même autochtone deviennent de plus en plus fréquents. Dans les centres de réforme de l'armée il en est de même et plusieurs cas ont été constatés sur des prisonniers rapatriés d'Allemagne qui n'avaient pas fait de séjour sous les tropiques. En Angleterre la proportion des porteurs d'amibes est estimée à 10 o/o, en Amérique à 15 o/o de la population. C'est une situation de fait qui justifie une certaine appréhension.

J'ai peut-être eu tort *sensu stricto* d'employer le terme *épidémie* d'amibiase en ce qui concerne l'explosion des cas de dysenterie amibienne à Chicago en 1933 ? J'ai trouvé l'expression dans les travaux américains ; mais n'a-t-on pas parlé d'épidémie de paludisme (Ceylan) ? cela veut simplement dire grande multiplication des cas.

Si comme le constate Mathis « les amibiasiques rentrant en Europe finissent par guérir du fait de la substitution des bactéries des pays chauds par celles des pays tempérés » il n'en est malheureusement pas toujours ainsi. De nombreux malades traînent des amibiases chroniques souvent non diagnostiquées et ne sont pas à l'abri des récidives aiguës et de graves complications : abcès du foie, amœbome, perforations intestinales, etc.

Soutenir qu'*Entamœba histolytica* est un parasite *inoffensif* de l'intestin et ne *devient redoutable que s'il se nourrit d'hématies* équivaut à affirmer que, chez les porteurs de bacilles, le bacille typhique, le bacille cholérique ou le bacille dysentérique, ne sont pas pathogènes puisqu'ils ne donnent pas lieu aux symptômes habituels de ces maladies.

Je ne veux rien enlever au grand mérite de Roggers en ce qui concerne l'emploi de l'émétine dans l'amibiase mais j'affirme de nouveau que si les travaux de Vedder n'avaient pas éveillé chez lui un raisonnement inductif l'intuition géniale dont parle Mathis ne se serait pas produite dans son esprit et l'émétine serait restée ce qu'elle était depuis sa découverte par Pelletier et Magendie, il y a un siècle, une curiosité chimique.

Il me semble aussi que c'est un peu jouer sur les mots que de dire qu'il n'existe pas de médicament amæbicide au moment où les travaux de Heargreaves, Bliss, Shrapnel et Sandground sur l'action de l'émétine *per os* attirent de nouveau l'attention sur ce mode d'introduction du médicament préconisé déjà par Dobell en 1917. Si le stovarsol, l'oxyquinoléine, la conessine ne sont pas directement ou indirectement amæbicides, que sont-ils ?

M. R. Deschiens. — Je désire faire quelques observations sur la note à propos du procès-verbal de la séance du 7 juillet 1948, présentée par M. C. Mathis.

Il nous paraît démontré expérimentalement (Deschiens, 1938) et sur le plan thérapeutique (Heargraves, Blanc et Siguier, 1946) que la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique est un facteur du pouvoir pathogène d'une souche d'amibes dysentériques ; l'hypothèse de l'existence dans les climats tempérés d'une flore bactérienne intestinale, peu favorable au développement de l'amibiase peut être soutenue. Cependant, à notre avis, le mécanisme pathogénique

de la flore associée consiste dans une action irritative et inflammatoire sur l'intestin, créant ultérieurement une colite qui favorise la greffe de l'amibe. Cette colite favorisante peut d'ailleurs être provoquée par des irritations d'origine alimentaire, toxique ou fonctionnelle. Il est, comme le dit notre collègue, C. Mathis, relativement difficile à Paris de rencontrer des porteurs d'amibes dysentériques végétatives et nous n'en voyons que 20 à 30 par an au laboratoire. Ceci est, pour partie, en rapport avec une attitude de pratique médicale — que l'on peut qualifier de bonne en fonction du malade — et qui consiste à traiter par les médications anti-amibiennes (émétine, conessine, dérivés de l'acide oxyamino-phénylarsinique, et de la quinoléïne) les sujets cliniquement amibiens.

Nous pensons que les amibiens provenant des T. O. E., qui sont certainement nombreux, sont capables de créer de petits foyers d'amibiase qui se limitent spontanément, comme cela a été observé pendant et après la guerre de 1914-1918, du fait des conditions épidémiologiques défavorables à l'extension de la maladie en pays tempéré.

L'épidémie, *sensu lato*, d'amibiase observée en 1933 à Chicago, et à laquelle M. R. Montel a fait allusion, a eu pour origine le personnel de deux restaurants qui furent repérés par une enquête épidémiologique. L'extension de l'épidémie a été en rapport avec le nombre important des clients de ces restaurants qui atteignit 160.000 pendant l'exposition. — C'est bien là une échelle américaine —. 1.409 individus furent atteints entre le 1er juin 1933 et le 30 juin 1934 dans plus de 400 localités appartenant à 43 états; parmi ces 1.409 sujets, 932 avaient contracté leur amibiase à Chicago, les autres se déclarèrent en dehors de cette ville, après contact avec des malades de retour de Chicago; ces petits foyers finirent par s'étendre sur place.

Le danger de tels foyers, en régions tempérées, existe réellement lorsqu'il s'agit de sujets malpropres manipulant des denrées alimentaires et des boissons. Cependant, dans le cadre de la vie civilisée et d'une hygiène générale et alimentaire moyennes, ils ne connaissent jamais dans nos latitudes, le caractère grave et endémique de l'amibiase dans les zones chaudes, humides et surpeuplées, comme l'Indochine, ou les villes indigènes des basses vallées africaines, comme Fez et Marrakech, au Maroc, par exemple.

COMMUNICATIONS

ETUDE DE LA FLORE MICROBIENNE DU « NOMA DE MADAGASCAR »

Par R. FAVAREL et J. BOULNOIS (*)

Nous avons procédé à l'étude bactériologique du « Noma de Madagascar » dans 12 cas provenant de l'Hôpital des Enfants de Tananarive. Nous ne reviendrons pas sur la description des lésions de cette stomatite ulcéro-nécrosante (1). Suivant le degré d'évolution des lésions, les 12 cas que nous avons étudiés se répartissent en : 2 cas au début, 5 cas avancés, 5 cas très avancés. Ils concernent des enfants malgaches de 1 à 3 ans et se sont tous terminés par guérison au moyen des antibiotiques (pénicilline, tyrothricine).

Examen direct. — L'examen des frottis après colorations diverses donne peu d'indications. Dans les cas au début comme dans les cas avancés on note une purée de germes variés : cocci et bacilles de toutes tailles, Gram positifs et Gram négatifs, association fuso-spirillaire de VINCENT en quantité plus ou moins importante, quelques débris cellulaires. On peut dire toutefois que la flore Gram + prédomine largement et que l'abondance de l'association fuso-spirillaire est variable.

ETUDE DES GERMES ISOLÉS

A) *Cas pris au début.* — Les 2 cas pris au début concernent des ulcérations de la muqueuse jugale, ulcération unique dans un cas et, dans l'autre, érosion superficielle de la muqueuse développée au contact de lésions gingivales pré-existantes. Nous avons isolé dans les deux cas un Streptocoque et un germe appartenant au genre *Bacillus*. Absence d'anaérobies stricts, le streptocoque cultivant seul en gélose profonde. Absence de fuso-spirilles.

B) *Cas avancés et très avancés.* — La flore microbienne de tels cas a été étudiée à partir des foyers alvéolaires. Elle est plus riche que dans les cas au début et nous a montré constamment la présence de l'association fuso-spirillaire. Nous avons isolé en outre :

(*) Séance du 8 décembre 1948.

Aérobies stricts ou facultatifs :

des germes du genre	*Streptococcus*	dans	10 cas	sur 10
— —	*Staphylococcus*	—	1 —	—
— —	*Sarcina*	—	2 —	—
— —	*Bacillus*	—	3 —	—
— —	*Corynebactérium*	—	3 —	—
— —	*Escherichia*	—	2 —	—
— —	*Proteus*	—	2 —	—

Anaérobies stricts :

un streptocoque anaérobie		dans	2 —	—
des germes du genre	*Veillonella*	—	6 —	—
— —	*Ristella*	—	2 —	—

Spirocheta Vincenti présent dans tous les cas, a été cultivé en milieu de TAROZZI dans 2 cas où il était accompagné d'un streptocoque et d'une *Veillonella*.

Tous ces germes coexistaient dans les divers cas sans présenter d'associations constantes. Le cas le plus simple a été le 6e de notre étude et a donné un streptocoque anaérobie facultatif et une *Veillonella*.

Streptocoques. — Les streptocoques isolés appartiennent tous au groupe A de LANCEFIELD et à l'espèce *Streptococcus pyogènes*. Les divers échantillons ont une morphologie variable quant à la dimension des cocci et à la longueur des chaînettes. Ils présentent les mêmes caractères culturaux en bouillon (milieu clair, grumeaux dépôt) et sur gélose inclinée (petites colonies arrondies grises) avec toutefois de légères différences tenant à un caractère *rugueux* plus ou moins accentué. Ces différences sont bien visibles en tube de HALL (trouble variable en anaérobiose) et en gélose profonde (colonies biconvexes ou plurilobées).

Les propriétés biochimiques de tous ces germes sont assez semblables : ils attaquent lactose, maltose et saccharose, n'ont aucune action sur la mannite. La sorbite et la glycérine sont attaquées faiblement par quelques-uns d'entr'eux.

Ces streptocoques sont hémolytiques (technique de BROWN). Ils produisent une hémolysine soluble en bouillon-sérum ; ils ne sont pas lysés par la bile ; ils coagulent rapidement le lait et ne réduisent pas le bleu de méthylène (lait bleu).

Staphylocoque et sarcines. — *Staphyloccus aureus* a été isolé une seule fois ; le fait vaut d'être noté, une étude de A. R. PRÉVOT (2) sur les infections buccales en France ayant montré que le staphylocoque était le germe aérobie le plus fréquemment rencontré. Les 2 sarcines isolées n'offrent rien de particulier.

Il en est de même des 3 Corynebactéries qui ont la propriété commune de cultiver faiblement sur les milieux ordinaires.

Bacillus. — 3 germes appartenant au genre *Bacillus* dont ils ont les caractéristiques (gros bacilles mobiles, sporulés, Gram +) mais différant entr'eux par certains caractères culturaux ou biochimiques ont été isolés. Un seul d'entr'eux a montré un pouvoir protéolytique marqué.

Escherichia et proteus. — Les 2 *Escherichia* isolées sont des *E. Coli*. Les 2 *Proteus vulgaris* sont fortement protéolytiques.

Anaérobies. — Les 6 germes du genre *Veillonella* appartiennent à l'espèce *Veillonella parvula* Prévot 1933. L'étude des 2 anaérobies du genre *Ristella*, non pathogènes, n'a pas été poussée.

Pouvoir pathogène

Aucun de ces germes (aérobies et anaérobies) soit en culture pure soit en association entr'eux n'a présenté de pouvoir pathogène vis-à-vis des animaux de laboratoire (souris et cobaye), à l'exception d'une association streptocoque-veillonella (cas n° 4, avancé) qui, en injection intramusculaire à 2 cobayes, a provoqué un abcès avec tuméfaction, crépitation neigeuse, fistulisation et guérison, *Sp. Vincenti* associé à *Str. pyogènes et Veill. parvula* (émulsion d'une culture en milieu de Tarozzi) n'a manifesté aucun pouvoir pathogène (souris et cobaye).

Il en a été de même, en ce qui concerne tous ces germes, au cours de notre expérimentation sur des animaux pluricarencés au préalable par un régime approprié.

Evolution de la flore microbienne

Nous avons suivi quelques cas par des prélèvements successifs au cours et en fin du traitement par la pénicilline. Nos constatations peuvent se résumer ainsi :

Alors que les frottis des prélèvements effectués avant traitement montrent une purée de germes et de nombreux débris cellulaires, ceux qui suivent les premières injections de pénicilline dénotent une absence à peu près totale d'éléments microbiens. *Les spirilles ont complètement disparu.* La flore Gram + se réduit à quelques streptocoques et *Bacillus* qui d'ailleurs, ensemencés, ne cultivent pas. Les macrophages, inexistants avant le traitement, sont nombreux et actifs. Dans un cas un ensemencement en aérobiose et anaérobiose a permis la seule culture d'*Escherichia Coli*.

Interprétation

Ainsi donc, l'étude bactériologique des lésions du « Noma de Madagascar » met en évidence une flore uniquement constituée par des germes saprophytes, hôtes banaux du tube digestif de l'Homme. Une étude parallèle de la flore buccale de l'enfant sain nous a montré les mêmes microorganismes, à l'abondance près en particulier en ce qui concerne *Str. pyogenes* et surtout *Sp. Vincenti*. Quel est le rôle que l'on peut attribuer à ces différents germes dans le processus morbide de l'affection qui nous occupe ? Celui de *Sp. Vincenti* est incontestable (3), et, à notre avis, prouvé par l'action rapide de la pénicilline.

Quant au streptocoque, s'il paraît difficile d'attribuer un rôle pathogène à un germe constamment rencontré à l'état saprophytique dans la cavité buccale des individus sains ou malades, il n'en est pas de même si l'on admet que l'apport infectieux se fait par voie endogène ou sanguine ainsi que René Vinzent l'a établi pour la pyorrhée (4). Et ceci explique que le point de départ du « Noma de Madagascar » soit presque toujours gingival.

Nous avons vu que, sauf une exception, aucun germe isolé à partir des lésions ne s'est montré pathogène soit seul soit en association. Le fait de la non-agressivité de tels microorganismes n'a rien qui doive surprendre (2). Il en est de même pour *Sp. Vincenti* qui s'est rarement montré pathogène dans les mains des divers expérimentateurs, même par greffes de tissus malades sur les animaux de laboratoire.

A la lumière de ces faits, l'affection *torpide* que constitue le « Noma de Madagascar » (1) et qui se distingue absolument du noma post-infectieux bien connu et déjà étudié au point de vue bactériologique (3, 5), ne nous paraît pas différent de la gangrène nosocomiale et constitue un des aspects du phagédénisme.

Sans vouloir dépasser le cadre de cette étude qui est strictement microbiologique nous rappellerons que, cliniquement, la maladie qui fait l'objet de cette note se rapproche de l'ulcère tropical ; la considération de la flore bactérienne des deux affections est en faveur de leur similitude. Il n'est jusqu'au mode de début qui pourrait renforcer cette idée, Noel Bernard ayant en Indochine isolé un spreptocoque anaérobie dans un cas d'ulcère phagédénique a son extrême début (6).

Conclusions

L'étude bactériologique du « Noma de Madagascar » ne permet pas d'attribuer une individualité nosologique à cette maladie phagédénique qui doit être rattachée à la gangrène nosocomiale. *Strep-*

tococcus pyogenes constamment présent dans les foyers infectieux, même à l'extrême début, est vraisemblablement responsable du démarrage de l'infection dans laquelle *Spirocheta Vincenti* joue ensuite le principal rôle.

Institut Pasteur de Tananarive
et Hôpital des Enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOULNOIS (J.) ET RABEDAORO. — Le noma de Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, n° 9-10, p. 569.
2. PRÉVOT (A. R.). — Recherches sur les infections microbiennes de quelques infections buccales. *Revue de Stomatologie*, 1948, 49, n° 1, p. 1.
3. LE BLAYE (R.). — Infections fuso-spirillaires. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies Infectieuses*, 1, 8033.
4. VINZENT (RENÉ). — *La pyorrhée.* Masson, Paris, 1946.
5. ZUBER ET PETIT. — Trois cas de noma buccal étudiés au point de vue bactériologique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1912, n° 24, p. 70.
6. BERNARD (NOEL). — Recherches sur la pathogénie de l'ulcère phagédénique des pays chauds. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1914, 7, 176.

CULTURE DE *PASTEURELLA PESTIS* A PARTIR D'UN SEUL MICROORGANISME

Par Y.-T. TCHAN (*)

A la demande de G. GIRARD, nous avons essayé de résoudre le problème de la culture du bacille pesteux en partant d'une cellule unique, problème qui avait été posé par cet auteur dans une communication présentée ici même en 1944.

Cette étude vise deux objectifs.

1° Peut-on cultiver le bacille pesteux si on ensemence un seul germe dans un milieu favorable?

2° Peut-on obtenir un virus-vaccin issu de ce germe unique, et quel serait le comportement de ce vaccin par rapport à la souche dont il dériverait? La question est particulièrement intéressante pour le virus-vaccin E. V. (GIRARD et ROBIC).

Nous ne répondons ici qu'au premier de ces deux objectifs.

Nous avons utilisé la gélose peptonée (peptone Uclaf), milieu préconisé par G. GIRARD (1) comme le plus favorable à la culture

(*) Séance du 8 décembre 1948.

de *Past. pestis*. L'isolement d'un coccobacille est réalisé à l'aide du micromanipulateur de P. DE FONBRUNE. Une culture de bacilles pesteux avirulents (souche E. V.) est repiquée matin et soir pendant 2 ou 3 jours et incubée à 34°. On la met en suspension dans un tube d'eau peptonée placé à la même température pendant 4 heures. Nous obtenons ainsi une culture en pleine croissance. A partir de ce tube, nous avons effectué une dizaine d'isolements de cellule unique. Directement transportée sur un tube de milieu solide ou liquide à l'aide d'une micro-pipette, cette cellule bactérienne n'a donné lieu à aucun développement apparent après 15 jours d'incubation. Ce premier échec nous a obligé à modifier notre technique. Nous avons alors déposé sur la lamelle à l'intérieur de la chambre à huile des gouttelettes contenant la cellule isolée. Après quelques heures au cours desquelles se produisent plusieurs divisions cellulaires, nous injectons, toujours à la micro-pipette et à l'intérieur de la gouttelette, un peu d'eau peptonée. L'opération est renouvelée 3 ou 4 fois. Ainsi nous avons obtenu, sur 10 isolements, 3 cultures apparentes dans la chambre à huile. Il nous suffit alors de repiquer ces gouttelettes microbiennes sur le milieu défini plus haut pour avoir une abondante culture après 3 ou 4 jours. Cette culture a été donnée à G. GIRARD qui procédera de son côté aux investigations lui permettant de répondre au second objectif.

Nous avons pu également déterminer le temps de division de *Past. pestis* dans les conditions de nos expériences. Une division exige environ 4 heures.

De ces recherches il résulte que la culture du bacille pesteux au départ d'une cellule unique est possible en se conformant aux détails de technique que nous rapportons. On s'explique aussi la lenteur des cultures de ce microorganisme quand, dans la pratique, on opère avec du matériel pauvre en germes ; en effet, si la division se fait toutes les 4 heures, une seule cellule ne peut en donner que 64 après 24 heures.

Enfin, nos constatations s'accordent avec celles de L. OLTEN (2) dont les expériences faites sur un plan différent lui font conclure que dans une culture « vivante » il y a environ 1/3 de germes viables pour 2/3 de morts. Ces conclusions sont admises par K. F. MEYER qui en tient compte dans ses protocoles expérimentaux sur l'immunisation antipesteuse au moyen de vaccins vivants. Nous avons eu en effet à peu près 3 germes viables sur les 10 isolés au micromanipulateur.

Institut Pasteur
(Service de microbie technique).

BIBLIOGRAPHIE

(1) GIRARD (G.) — Hémoculture et bactériémie dans l'infection pesteuse. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1944, 37, p. 328 331.
(2) OTTEN (L.). — Immunisation against plague with live vaccine. *Ind. J. Med. Res.*, juillet 1936, 24, p. 82.

TRANSMISSION PAR LE POU DE *SPIROCHÆTA DUTTONI* VAR. *CROCIDURÆ*

Par H. BOIRON (*)

Un seul expérimentateur, MATHIS (3), a réussi jusqu'ici la transmission de l'agent de la spirochétose dakaroise, *Sp. duttoni* var. *crociduræ* par le pou, mais ses expériences ne peuvent être admises sans discussion.

A deux reprises, nous venons de transmettre par le pou le spirochète de la musaraigne qui s'apparente au *Spirochæta duttoni* (4). Il s'agit d'une souche isolée en décembre 1947, du cerveau d'une musaraigne, et entretenue sur souriceau blanc nouveau-né.

Dans notre première expérience, un jeune cynocéphale inoculé avec les organes de souriceaux fortement positifs, et présentant 3 spirochètes par champ dans le sang circulant, sert à nourrir 155 poux recueillis la veille sur un aliéné ; un homme sain volontaire nourrit pendant la durée de l'expérience les poux infectés et 25 poux neufs témoins. Chaque jour, un certain nombre de poux infectés sont broyés, examinés au microscope et inoculés. Le 12e jour de l'infection, l'examen direct du broyat de poux infectés montre le spirochète ; les broyats de poux infectés depuis 6 à 14 jours infectent les souris blanches et le cynocéphale à qui ils sont inoculés. Les poux témoins, broyés le dernier jour de l'expérience, sont inoculés sans résultat à des souriceaux neufs tandis que le sang du nourrisseur prélevé au début et à la fin de l'expérience se montre également incapable d'infecter la souris blanche.

La deuxième expérience utilise la même souche de spirochètes et le même fournisseur de poux que l'expérience précédente. 150 poux sont placés sur 2 souriceaux blancs au sang fortement positif ; un deuxième volontaire, surveillé dans les mêmes conditions que le premier, sert de nourrisseur aux poux infectés et à 25 poux témoins. L'examen direct des poux broyés, au 11e jour de leur infection, montre le spirochète ; les souris inoculées avec

(*) Séance du 8 décembre 1948.

les poux du 8e au 12e s'infectent. 5 nymphes d'*Ornithodorus erraticus* nourries sur un souriceau infecté par l'inoculation des poux du 12e jour sont placées 25 jours plus tard sur un souriceau neuf qui s'infecte.

En conclusion :

1° la souris blanche peut être infectée par l'inoculation d'un broyat de poux infectieux ;

2° le cynocéphale peut être infecté lui aussi par l'inoculation de poux infectieux, mais il ne fait qu'une infection légère ;

3° la piqûre de poux infectieux ne présente aucun danger pour l'homme ;

4° les spirochètes ingérés disparaissent rapidement du corps du pou, puis ils réapparaissent dans la cavité générale du pou (le 12e jour du repas infectant dans la première expérience et le 11e dans la seconde) ; ces spirochètes sont courts et mobiles mais très rares ;

5° les poux se montrent virulents à partir du 7e jour dans la première expérience et du 8e dans la seconde ;

6° les spirochètes, après un passage par le pou, déterminent une infection importante de la souris blanche adulte et sont transmis par l'ornithodore ; ils conservent donc le caractère de spirochètes à tiques.

Le singe, et plus particulièrement le cynocéphale, utilisé largement jusqu'ici dans ces expériences de transmission semble peu sensible au spirochète de DUTTON ; c'est dans le choix de cet animal qu'il faut trouver, à notre avis, une des raisons des échecs successifs ou des résultats douteux enregistrés. La souris blanche adulte et le souriceau blanc nouveau-né méritent d'être préférés au singe.

Par l'intermédiaire du pou, nous avons déjà réussi à transmettre *Spirochæta hispanica* (2) ; BALTAZARD, de son côté, a pu transmettre, également par le pou, *Spirochæta microti*, *Spirochæta turicatæ* et *Spirochæta hermsi* (1) ; nous apportons aujourd'hui la preuve de la transmission expérimentale par ce même arthropode du spirochète de la musaraigne *Spirochæta duttoni* var. *crocidura* (5). Puisque la transmission par le pou de ces 5 spirochètes est possible, il est permis de penser qu'elle peut l'être expérimentalement avec toutes les autres espèces de spirochètes récurrents. Cette transmission est-elle susceptible de se réaliser dans la nature? nous le pensons ; mais cette éventualité est certainement rare : en effet le pou ne peut s'infecter sûrement que s'il fait son repas sur un sujet présentant dans le sang une densité parasitaire suffisante, et nous connaissons la rareté des spirochètes dans le sang des malades atteints de récurrente à tiques ; d'autre part le pou n'est pas infectieux pendant la semaine qui suit le repas infec-

tant et pendant cette période il court de grands dangers pour son existence. Mais si le pou, une fois infecté, échappe à tous les périls qui le menacent, il peut logiquement réaliser un cas de transmission interhumaine ; ainsi serait franchie la première étape de l'évolution vers la récurrente à poux.

(Institut Pasteur de l'A. O. F. Dakar).

BIBLIOGRAPHIE

(1) BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.) et MOFIDI (C.). — *Fièvres récurrentes transmises à la fois par ornithodores et par poux.* A paraître.
(2) BOIRON (H.), KŒRBER (R.) et CARRONNIER (Mlle B.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1948, **41**, p. 81.
(3) MATHIS (C.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1928, **21**, p. 174.
(4) NICOLLE (CH.), MATHIS (C.) et ANDERSON (CH.). — *C. R. Acad. Sc.*, 15 octobre 1928, **187**, p. 631.
(5) De leur côté, R. B. HEISCH et P. C. GARNHAM, au Kenyia, viennent de transmettre par le pou le *Sp. duttoni type* (*Parasitology*, 1948, **38**, n° 4, p. 247), avec des résultats très voisins des nôtres.

Discussion.

M. C. MATHIS. — Comme le rappelle M. BOIRON, le premier, en 1928, j'ai réussi la *transmission expérimentale au singe du spirochète de la musaraigne par le pou.* La critique que l'on pouvait m'adresser c'est que j'avais expérimenté avec des souris sauvages. M. BOIRON a eu l'avantage de pouvoir utiliser des souris blanches, grâce aux élevages que nous avions réussi à réaliser, vers 1930, à l'Institut Pasteur de Dakar, avec mon collaborateur C. DURIEUX.

Au cours de mes recherches sur les spirochètes récurrents, j'ai expérimenté avec des centaines de souris sauvages et j'avais pu me convaincre qu'elles ne présentaient pas de spirochètes dans la circulation sanguine. Je ne pense pas que ces petits rongeurs puissent être infectés par le spirochète de la musaraigne car ils ne fréquentent pas le fond des terriers de rats où gîtent *Ornithodorus erraticus* vecteurs de *Spirochæta duttoni* var. *crociduræ*.

Tout récemment R. B. HEISCH et GARNHAM (*Parasitology*, 1947-1948, t. **30**, 247-252) ont repris sur une grande échelle, les expériences de transmission de *Spirochæta duttoni* par le pou. Leurs résultats confirment ceux que j'avais obtenus moi-même, mais il ne semble pas qu'ils les aient connus, car ma communication de 1928 n'est pas citée.

AMIBIASE EXPÉRIMENTALE ET AMIBIASE SPONTANEE DU RAT

Mise au point d'une technique.

Par J. SCHNEIDER et G. MONTEZIN (*)

Dans une première note (**), nous avons exposé les difficultés auxquelles nous nous sommes heurtés en essayant d'infester par voie cæcale, selon la technique de Jones, de jeunes rats avec une souche de culture de *E. dysenteriæ*.

Les rats étant fréquemment infestés par *E. muris* dont les formes végétatives sont morphologiquement très voisines de *E. dysenteriæ*, nous avions mis en doute la possibilité d'affirmer avoir obtenu une infestation expérimentale par *E. dysenteriæ*.

Depuis cette époque nous avons poursuivi notre expérimentation en essayant :

1° de dépister avant inoculation les rats spontanément infestés par *E. muris* afin de les éliminer de notre expérience;

2° d'utiliser une souche de *E. dysenteriæ* plus virulente que celle précédemment employée.

1° *Diagnostic préalable de l'infestation spontanée par* E. muris. — La recherche systématique d'amibes dans les déjections fécales, même après purgation, s'est montrée une méthode très imparfaite.

Par contre, la ponction du cæcum après laparatomie, ponction suivie de l'examen microscopique du contenu cæcal ainsi prélevé, nous a donné des résultats très satisfaisants.

Le tableau I ci-après rapporte les résultats obtenus :

(*) Séance du 10 novembre 1948.

(**) Communication faite le 10 mars 1948 reproduite dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n° 7-8, 1948, p. 521-525.

TABLEAU I

Dates	Nombre de rats examinés	Nombre de rats porteurs d'*E. muris*	Nombre de rats sains
20. 7.48	15	7	8
27. 9 48	9	1	8
8.10.48	9	0	9
16 10 48	8	4	4
21 10.48	20	7	13
26 10 48	20	5	15
29 10 48	19	7	12
2 11.48	16	4	12

Ainsi, sur un total de 116 rats examinés, 35 ont été reconnus comme spontanément infestés par *E. muris*, soit une proportion de 30 o/o environ.

Ce chiffre est inférieur à celui que nous avons donné dans notre précédente communication et ce fait tient à ce que nous avons utilisé des rats plus jeunes (âgés à peine de trois semaines) et que, pour éviter les contaminations, nous les avons conservés dans des cages dont le fond était tapissé d'une couche fréquemment renouvelée de sciure de bois.

2° *Inoculation intra-cæcale avec une nouvelle souche de* E. dysenteriæ. — Pour ces inoculations nous avons rapporté d'Angleterre au mois de juin 1948 une souche de *E. dysenteriæ* qui nous a été donnée par le docteur R. WIEN des Laboratoires MAY and BAKER ; cette souche a été isolée le 29 octobre 1947 à l'hôpital de Médecine Tropicale de Londres et conservée depuis par les laboratoires WELLCOME de Médecine Tropicale sur milieux de DOBELL et LAIDLAW.

Cette souche, certainement très virulente, a permis à divers expérimentateurs britanniques d'obtenir des infestations amibiennes certaines chez des jeunes rats.

Technique d'inoculation. — Comme JONES et la plupart des expérimentateurs britanniques nous avons maintenant renoncé à ajouter de la mucine à la suspension d'amibes virulentes.

Mode opératoire. — Après ponction préalable du cæcum, nous avons, pour tous les rats en expérience, injecté par la même aiguille que celle utilisée pour la ponction, 3/10e de centimètre cube d'une suspension de notre culture d'amibes.

Les rats reconnus préalablement porteurs de *E. muris* ont été

mis à part et nous n'avons tenu compte que des infestations obtenues chez les rats reconnus comme non porteurs de *E. muris*.

Ces rats ont été sacrifiés le 8e jour après inoculation et l'examen du mucus cæcal nous a donné les résultats rapportés dans le tableau II.

TABLEAU II

Dates	Nombre de rats inoculés	Nombre de survies	Inoculations positives	Inoculations négatives	Degré d'infestation
27. 9.48	8	3	3	0	+++ (1)
8.10 48	9	9	9	0	+++
21.10 48	13	8	8	0	+++
26.10.48	7	7	6	1	++
29.10.48	12	10	10	0	++

(1) La densité d infestation est indiquée par les signes suivants :
— = pas d'amibes; ± = très rares; + = rares; ++ = nombreuses; +++ = très nombreuses

Ainsi, pour 37 rats inoculés et ayant résisté au choc opératoire, 36 inoculations positives furent obtenues.

Pour juger du degré d'infestation, on ne saurait tenir compte des altérations macroscopiques du cæcum qui sont inconstantes et liées aux traumatismes opératoires divers ainsi que nous avons pu nous en rendre compte chez des rats dont la ponction cæcale n'avait pas été suivie d'injection de suspension d'amibes virulentes.

Par contre, la densité des amibes végétatives trouvées lors de l'examen microscopique du mucus cæcal est toujours très importante et l'authenticité de l'infestation par *E. dysenteriæ* fut encore confirmée par le fait que, chaque fois que nous l'avons pratiquée, la culture des amibes prélevées dans le mucus cæcal fut positive, à la différence de ce qui se passe pour *E. muris* dont la culture est impossible sur les milieux habituels.

Cette technique nous a permis de commencer des recherches chimiothérapiques.

En conclusion. — Chez de jeunes rats reconnus, par ponction préalable du cæcum, comme non porteurs de *E. muris*, nous avons pu, de façon quasi constante, obtenir une infestation en utilisant une souche virulente de *E. dysenteriæ*.

Travail des laboratoires de chimie thérapeutique de M. TRÉFOUEL,
Institut Pasteur.

IMPALUDATION PRIMAIRE DE SUJETS ADULTES, TRANSPLANTÉS EN ZONE D'ENDÉMICITÉ ET D'HYPERENDÉMICITÉ PALUSTRE

Par R. PANTHIER (*)

L'enquête de P. Delbove (1-2) sur l'impaludation des indigènes autochtones ou transplantés qui vivent en Indochine dans des zones d'hyperendémicité palustre, montre que l'infestation par le *Pl. malariæ* est variable, mais toujours sensible, puisque les pourcentages les plus bas oscillent de 6 à 10 o/o. Aussi, quand nous avions montré à P. Delbove une statistique se rapportant à plus de 2.000 primo-infections paludéennes (**), survenues chez des sujets neufs, récemment transplantés, avions-nous trouvé difficilement interprétable la répartition des différents plasmodium (***). 50 o/o de *Pl. vivax*, près de 50 o/o de *Pl. falciparum*, et seulement 0,2 o/o de *Pl. malariæ*. (La fréquence respective du *Pl. vivax* et du *Pl. falciparum* variait beaucoup suivant les régions où ces paludéens avaient été contaminés). La différence entre les résultats de P. Delbove et ceux que nous rapportons est due à ce que son enquête ne concernait que des porteurs de gamétocytes prémunis plus ou moins totalement, alors que les résultats que nous communiquons concernent presque uniquement des paludismes récents de primo-infection. L'infection paludéenne non modifiée par la prémunition suit donc des lois particulières ; nous nous proposons d'en soumettre une interprétation basée sur un phénomène d'interférence.

Nous allons nous étendre un peu sur ce phénomène. Pour en faciliter l'exposé, étudions au préalable un fait d'observation qui ne s'accompagne pas d'interférence proprement dite, le développement plus ou moins rapide de microbes en milieux de culture différents. Prenons comme exemple un incident de fabrication que nous avons eu récemment à résoudre : certains pots de grains ensemencés avec du B. de Danysz étaient contaminés massivement par du streptocoque, alors que la plupart des autres pots ne pré-

(*) Séance du 8 décembre 1948.

(**) Les examens microscopiques des lames furent faits en grande partie dans le laboratoire de M. Toumanoff.

(***) Nous regrettons que la mort de cet excellent chercheur et ce charmant camarade qu'était P. Delbove nous ait empêché de lui soumettre cette interprétation.

sentaient aucune souillure. Des récoltes de boîtes de Roux ensemencées avec la même semence ne révélaient aucune souillure visible au microscope. La cause initiale de cette contamination était la présence en quantité minime de streptocoque, dans la colonie souche isolée par hémoculture d'une souris de passage : le streptocoque, se développant beaucoup plus lentement que le B. de DANYSZ sur milieu ordinaire, était, au cours des passages ultérieurs, masqué par ce dernier, mais se développait suffisamment dans le bouillon de semence pour pouvoir infecter quelques-uns des pots de grains, milieu riche, constitué par un mélange de bouillon et de grains d'orge. Trouvant là un milieu favorable, il s'y développait à tel point qu'il devenait après 4 jours le germe prédominant.

D'autre part, poursuivant une étude du virus grippal avec G. CATEIGNE et Cl. HANNOUN, nous avions remarqué que ce virus, cultivé à 35° dans l'œuf de poule incubé, s'y multipliait en suivant des lois quasi mathématiques (3), la réaction cellulaire contre le développement du virus étant pratiquement inexistante. Le phénomène d'interférence dans ce cas devient plus facile à étudier, car on connaît déjà, au moins en partie, le processus du développement intracellulaire du virus. Celui-ci, fixé sur les récepteurs des cellules sensibles, pénètre dans la cellule, s'y multiplie, puis va ensuite infecter d'autres cellules, réalisant de véritables cycles évolutifs. Il est normal dans ce cas qu'un virus dont le cycle évolutif est plus court comme le virus A PR8 (cycle complet de 9 heures au maximum) soit prédominant sur le virus B. LEE (dont le cycle évolutif complet est au maximum de 12 heures). C'est ce qu'avaient observé ZIEGLER et HORSFALL (4) au cours de leur étude de l'interférence faite avec des virus vivants.

Nous savons peu de choses sur la phase initiale du développement du plasmodium chez l'homme. Celle-ci semble avoir lieu dans les cellules du tissu réticulo-endothélial. Le parasite, qu'il ait ou non besoin comme le virus grippal de corps récepteurs pour s'accoler aux cellules, est un hôte cellulaire obligatoire et, comme ce virus, présente une évolution par cycles évolutifs intracellulaires. La différence de durée dans l'organisme de ces deux agents infectants, très courte pour le virus, longue pour le parasite, ne peut jouer que dans l'évolution ultérieure et ne peut intervenir dans le développement initial.

Donc si l'on admet, par analogie, l'hypothèse d'une interférence possible entre 2 plasmodiums inoculés dans un organisme sensible, le plasmodium prédominant s'extérioriserait seul. Si le sujet récepteur est également sensible aux espèces différentes de plasmodium (l'homme non prémuni par exemple), le plasmodium prédominant sera celui dont le cycle évolutif est le plus court. Cette hypothèse

valable pour l'homme peut être retenue pour l'anophèle à condition de tenir compte des variations de sensibilité vis-à-vis des différents plasmodium propres à chaque espèce. Nous ne pensons pas que la variation dans la sensibilité des insectes vecteurs suffise à expliquer ce pourcentage d'infections primitives chez des sujets neufs, car certains parmi eux furent infectés dans les zones qu'avait prospectées P. Delbove, zones où le pourcentage d'indigènes présentant des gamétocytes de *Pl. malariæ* était très élevé, aucune lutte antipaludique récente n'ayant été pratiquée. Nous croyons au contraire que chez l'homme, et peut-être chez le moustique, compte tenu des réserves faites plus haut, le *Pl. malariæ* dont le cycle évolutif est le plus long peut être au moins « masqué » (*), (à la façon du streptocoque en milieu de culture ordinaire dans notre premier exemple), s'il est mis en concurrence avec un *Pl. vivax* ou un *Pl. falciparum*. La plupart des sujets qui font l'objet de cette statistique avaient des conditions de vie telles qu'ils étaient soumis à de fréquentes piqûres d'anophèles : l'infection double avait de fortes chances d'être réalisée. Par contre, au moins dans un des 5 cas de *Pl. malariæ*, il s'agissait vraisemblablement d'une infection unique : un de nos confrères vivant normalement à Saïgon et ne risquant pratiquement pas d'infection paludéenne, dormit une seule nuit sans moustiquaire dans une zone d'hyperendémie palustre. Peu de temps après, il présentait un paludisme à *Pl. malariæ*.

Nous pensons donc que l'interférence entre les différents plasmodium puisse intervenir lors de la primo-infestation d'un organisme neuf. Lors des infestations ultérieures, de nombreux facteurs interviendront : modifications humorales et cellulaires de l'organisme, fréquence des apports nouveaux des parasites et pourcentage relative de chacune des espèces, leur résistance à l'élimination par l'organisme, facteurs qui interféreront entre eux. Ainsi seront réalisés soit un état d'équilibre encore instable, la prémunition partielle, telle que P. Delbove l'a constatée chez les indigènes transplantés, soit un état d'équilibre stable, quand tous ces facteurs sont constants et après l'élimination au cours de l'enfance des individus moins résistants, c'est la prémunition totale que Delbove a constatée chez les indigènes autochtones des zones hyper-endémiques.

Institut Pasteur, Paris.

(*) Ce qui permettrait d'expliquer la constatation de *Pl. malariæ* dans des accès palustres, observés lors du retour en France de coloniaux dont l'infection à *Pl vivax* par exemple était connue : l'infection latente à *Pl. malariæ* s'extérioriserait dès l'élimination spontanée du *Pl. vivax*.

BIBLIOGRAPHIE

(1) DELBOVE (P.). — *Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 187-188, 356 358.
(2) DELBOVE (P.) et CAPPONI (M.). — *Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 362, 474.
(3) PANTHIER (R.) HANNOUN (Cl.) et CAYLIGNE (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 9 octobre 1948, **142**.
(4) ZIEGLER (J.) et HORSFALL (E.) Jr. — *J. Exp Med.*, 1944, **79**, 361.

NARCOLEPSIE ET PALUDISME

Par J. PIERI et R. PANZANI (*)

L'intérêt de cette publication réside dans les problèmes étiologiques très difficiles qu'elle a soulevés et dans la rareté de l'association avec une fièvre à *Pl. vivax*.

Le malade, ancien colonial de 55 ans, entré dans le service en février 1948 pour des envies irrésistibles de dormir qui apparaissent surtout quand il est assis, quand il lit, jamais au cours de la marche. Ces accès ne sont jamais précédés de prodromes et durent quelques minutes. Fait important, la crise de somnolence est accompagnée de brusques dérobements des membres inférieurs, de cataplexie. Le troisième élément de la triade narcoleptique, l'onirisme existe bien, le malade racontant à son réveil les rêves qu'il a faits.

Cette narcolepsie existe depuis 6 ans et n'a pas subi d'aggravation récente.

Actuellement, le malade à part quelques céphalées, quelques algies retro-crurales et talonnières et une sensation de tension intra-orbitaire, n'accuse aucun autre signe fonctionnel. Il n'y a pas de troubles sphinctériens nets, à part peut-être une urgence plus grande à uriner qui s'accompagne d'une pollakiurie nocturne et d'une faible polyurie. Cette polyurie est associée à une nette boulimie.

Dans ses antécédents on ne note ni épisode encéphalitique ni syphilis, ni tuberculose. Il a seulement contracté à Salonique durant la guerre de 1914-1918 le paludisme et la dysenterie amibienne. Il n'est pas éthylique. On ne connaît pas de narcoleptique parmi ses ascendants et ses collatéraux. A noter l'existence d'un frère atteint de sclérose latérale amyotrophique et que nous avons soigné dans le service. Il a eu cinq enfants dont deux sont décédés en bas âge.

L'examen nous révélait :

(*) Séance du 8 décembre 1948.

1° *Au point de vue neurologique :*

a) au niveau du segment céphalique, à part une légère exophtalmie et une hypo-acousie bi-latérale, l'examen est négatif en particulier pupilles E. R. C., pas de douleur à la percussion du crâne, pas de souffle nettement perçu à l'auscultation du crâne. Electro-encéphalogramme normal.

b) au niveau des membres supérieurs, la force, la coordination, la sensibilité, la réflectivité, la trophicité sont normales. On ne note qu'un tremblement fin, assez rapide et de faible amplitude des extrémités.

c) au niveau des membres inférieurs, l'examen, est également négatif, en particulier le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés. Sur la peau on aperçoit une dermite ocre et purpurique de Faivre et Chaix.

2° *Au point de vue viscéral :*

a) appareil pulmonaire : diminution du murmure vésiculaire avec ronchus et sibilants à la toux;

b) appareil cardio-vasculaire : souffle systolique de la base, tension artérielle 20/11. Electrocardiogramme normal;

c) appareil digestif normal;

d) rate et ganglions normaux;

e) on constate également une obésité moyenne à prédominance tronculaire. Le poids atteint 87,800 kg. Il avait dépassé 90 kg. 6 mois auparavant, et n'atteignait que 62 kg. il y a quelques années.

En somme ce syndrome narcoleptique était intégré dans une série de troubles de la lignée infundibulo-tubérienne comme en témoignaient :

1° Les troubles des fonctions régulatrices, sommeil surtout, avec impuissance, hypertension artérielle et troubles urinaires.

2° Les troubles des métabolismes :

de l'eau : polyurie légère à deux litres;

des glucides : glycosurie oscillant de 4,7 g. à quelques traces, glycémie oscillant de 1,29 g. à 1 g.;

des lipides : obésité marquée. Pas d'hypercholestérolémie (1,62 g.).

Pas de trouble des métabolismes des protides (glycémie 0.40).

L'étiologie de ce syndrome infundibulo-tubérien était à préciser.

Il ne s'agissait évidemment pas de crises de sommeil cataleptique comme on en voit soit chez les pithiates, soit dans la catatonie soit dans la démence précoce, ni de crises comitiales (l'électro-encépha-

logramme fait par le docteur GASTAUT ne montrait aucun des critères du mal comitial, ni de séquelles traumatiques). La prédisposition familiale n'existait pas. Il fallait alors envisager :

1° L'existence d'une tumeur du 3e ventricule. La bonne tolérance de cette narcolepsie durant des années, l'absence de signes de localisation avec un E. E. G. normal et une radio du crâne normale, l'absence de lésion du fond d'œil en rapport avec une tumeur cérébrale nous firent abandonner ce diagnostic. Signalons au passage que l'examen ophtalmologique pratiqué par le professeur OURGAUD était négatif en dehors d'une artério-sclérose rétinienne très accentuée avec P. A. R. à 120. Le champ visuel était régulièrement et concentriquement rétréci. Il n'y avait pas de lésion du F. O. en dehors de cet athérome pressenti cliniquement.

2° Les infections étaient également difficiles à admettre. On ne retrouvait ni syphilis (B. W. négatif dans le sang, le liquide céphalo-rachidien n'ayant pas été exploré en raison du refus du malade), ni encéphalite (aucun antécédent, aucun signe de la lignée parkinsonienne), ni sclérose en plaques, ni sclérose latérale amyotrophique (à signaler le cas familial du frère).

3° Les affections endocriniennes : diabète, obésité, étaient non pas la cause de l'affection, mais des signes associés secondaires à l'atteinte infundibulo-tubérienne au même titre que la narcolepsie.

4° On pouvait penser (et c'était déjà un diagnostic d'élimination) à un ramollissement vasculaire de la région, le malade étant un artério-scléreux notoire, comme nous le révélaient les examens cliniques et ophtalmologiques.

5° Mais fait important que devaient confirmer l'épreuve thérapeutique et l'évolution, le malade ancien paludéen se mit à présenter à l'hôpital une fièvre intermittente avec accès typiques à 40°. Un examen hématologique nous montra de nombreuses formes amiboïdes de *Plasmodium vivax*.

Bien que, comme l'a montré GALLAIS, les accidents neurologiques du paludisme soient surtout le fait du *Plasmodium falciparum* et se greffent sur les brutales explosions des accès pernicieux dont ils modèlent la symptomatologie on pouvait admettre que chez ce malade un système artériel infundibulo-tubérien fragile et athéromateux était, plus facilement qu'un autre, thrombosé par des hématies parasitées, le paludisme jouant le rôle de facteur déterminant, l'athérome le rôle de facteur prédisposant.

L'évolution semble vouloir donner raison puisque après un traitement par la quinine et le maxiton injectable et *per os*, le malade est entièrement guéri de sa narcolepsie. Sa glycosurie a également disparu, sa glycémie normale, son obésité a régressé, seule persiste l'hypertension artérielle compliquée d'athérome.

Nous n'avons pas en mémoire tout au moins dans nos recherches limitées et nos souvenirs personnels de cas d'association de paludisme à *vivax* et de narcolepsie.

Est-ce à dire que le paludisme était la cause de ce syndrome? Il nous est difficile de le prouver. Aussi est-il plus juste de parler d'association de paludisme et de narcolepsie plutôt que de narcolepsie d'origine palustre. Et pourtant le malade qui était atteint de ce syndrome depuis longtemps a complètement guéri. Le critère de l'origine palustre aurait été la guérison par la quinine seule. Or celle-ci, si elle eût une action indiscutable sur les crises palustres, n'apporta pas dans le syndrome narcoleptique lui-même une influence aussi heureuse que les amines stimulantes et psychotoniques, parmi lesquelles le tartrate de phényl-1-amino-2-propane racémique dont le clivage en 2 isomères optiques donne un dextrogyre particulièrement actif. C'est la solution forte que nous utilisâmes par voie intramusculaire. C'est à elle et à la quinine associées que nous dûmes la guérison.

Notons enfin une dernière particularité de cette observation : le paludisme de ce malade remonte à la guerre de 1914-1918 et que (à moins de réinfection possible), nous nous trouvons en présence d'une reviviscence schizogonique particulièrement tardive et qui heurte les conceptions habituelles sur l'évolution du paludisme en métropole, ce que nous avons déjà constaté plus d'une fois.

FRÉQUENCE DU PARASITISME A *GIARDIA INTESTINALIS* CHEZ LES ENFANTS, AGÉS DE DEUX A SIX ANS, DE LA RÉGION DU NORD

Par F. COUTELEN, G. COCHET et J. BIGUET (*)

De novembre 1936 à mai 1948, avec la collaboration de nos élèves, Mlles Knoll, Brogniart, Réant, Garet, Vaast, Vandroth et MM. Degrandel et Henocq, nous avons procédé, dans notre laboratoire, à des recherches systématiques de coprologie parasitaire, chez 1.915 enfants, âgés de deux à six ans, présumés sains, fréquentant les écoles maternelles de la région du Nord. Cette enquête s'est effectuée dans les villes, banlieues ou région, de Lille, Roubaix, Tourcoing et Douai, pour la plus grande part chez de petits citadins et, quelquefois, chez des écoliers habitant la campagne.

Chaque enfant a été examiné de façon méthodique et complète trois fois de suite, à une semaine d'intervalle en moyenne, aussi

(*) Séance du 9 février 1949.

souvent que cela a été possible ; 5.403 examens de selles ont ainsi été faits, comportant chacun deux examens microscopiques directs, le premier à frais, le second dans le Lugol, puis un troisième examen microscopique du culot de centrifugation obtenu après emploi d'une méthode standard de concentration (TÉLÉMANN-RIVAS).

Sur ces 1.915 petits enfants, 629 étaient porteurs de *Giardia intestinalis*, soit un pourcentage moyen de 32,84. Le tableau ci-joint donne le détail de ces résultats globaux, année par année, et les

Enfants, âgés de deux à six ans, de la région du Nord porteurs de Giardia intestinalis.

Années scolaires et collaborateurs	Localités ou régions	Nombre des examens de selles effectués	Nombre des enfants examinés	Nombre des porteurs de Giardies	Pourcentage des infections
1936-1937 (KNOLL)	Lille (ville)	622	222	92	41,44
1936-1937 (BROGNIART)	Douai (région)	710	248	71	28,62
1938-1939 (REANT)	Lille (banlieue)	515	179	32	17,87
1942-1944 (GARET)	Roubaix (ville)	588	249	89	35.74
1944-1945 (VAAST)	Tourcoing (ville)	595	209	45	21,53
1945-1946 (VANDROTH)	Lille (ville)	683	231	48	20,78
1946 1947 (DEGRANDEL)	Roubaix (région)	671	228	75	32,89
1947-1948 (HÉNOCQ)	Lille (ville)	1.019	349	177	50,71
Totaux et moyenne . .		5.403	1.915	629	32,84

thèses de nos élèves (qui n'ont pu être imprimées pour des raisons matérielles) les pourcentages école par école, compte tenu d'autres facteurs étiologiques tels que l'âge, le sexe, l'origine, l'habitat, la profession des parents, etc.

Ces chiffres élevés, concernant les seuls porteurs de Giardies, ne sont cependant qu'un aspect restreint du parasitisme global extrêmement sévère, par les protozoaires et par les helminthes, de la population scolaire de la région du Nord. La contamination à l'école est probable dans certains cas ; mais il ressort, de nos enquêtes épidémiologiques et de nos fiches individuelles, que l'infection est surtout liée à une mauvaise hygiène familiale et de l'habitation (où l'on vit encore trop souvent entassé), à l'existence de « courées-jardins » avec latrines extérieures communes (dont les déjections humaines sont utilisées comme engrais pour la fumure des légumes), à la pollution des points d'eau potable, souvent trop rapprochés de fosses non étanches, et à la souillure des sols sur lesquels jouent pêle-mêle ces petits enfants. Dans ces quartiers, la contamination familiale et interfamiliale est fréquente : les frères, les sœurs et les parents eux-mêmes, dont nous avons pu examiner les selles, sont fréquemment ensemble porteurs de Giardies.

Résumé. — 1.915 enfants présumés sains, âgés de deux à six ans, fréquentant les écoles maternelles de la région du Nord, ont fait l'objet de 5.403 examens méthodiques des selles. 629 d'entre eux hébergeaient *Giardia intestinalis*, soit 32,84 o/o, l'un des taux les plus élevés qui aient été enregistrés dans la population infantile des régions tempérées.

Bibliographie

Brogniart (M.). — *Recherche sur le parasitisme intestinal chez les enfants des écoles maternelles.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1937.

Coutelen (F.). — Fréquence et importance du parasitisme intestinal au cours de la première enfance. *Presse Médicale*, janvier 1941, nº 3-4, p. 29.

Coutelen (F.), Brogniart (M.) et Knoll (D.). — Recherches systématiques sur le parasitisme intestinal dans la région du Nord. Premiers résultats chez des enfants de 2 à 6 ans. *Echo Médical du Nord*, 1938, IX, p. 405.

Coutelen (F.), Cochet (G.) et Biguet (J.). — Le parasitisme intestinal chez les enfants des écoles maternelles de l'agglomération Lille-Roubaix-Tourcoing. *Echo Médical du Nord*, mai 1948.

Coutelen (F.) et Réant (M. L.). — Recherches systématiques sur le parasitisme intestinal dans la région du Nord (*suite*). Résultats complémentaires chez des enfants de 2 à 6 ans. *Echo Médical du Nord*, XI, 1940, p. 25.

DEGRANDEL (H.). — *Contribution à l'étude du parasitisme intestinal chez les enfants des écoles maternelles de Roubaix et de Croix.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1949.
GARET (Y.). — *Contribution à l'étude du parasitisme intestinal chez les enfants des écoles maternelles de Roubaix.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1946.
HENOCQ (R.). — *Premiers resultats sur le dépistage de l'Oxyurose, chez les enfants des écoles maternelles de Lille, par l'emploi de la méthode de Graham-Jacobs.* Thèse de Doctorat en Pharmacie de Lille (sous presse).
KNOLL (D.). — *Contribution à l'etude du parasitisme intestinal au cours de la premiere enfance.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1937.
RÉANT (M. L.). — *Contribution à l'étude du parasitisme intestinal chez les enfants des écoles maternelles de la region du Nord.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1939.
VAAST (G.). — *Contribution à l'etude du parasitisme intestinal chez les enfants des écoles maternelles de Tourcoing.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1946.
VANDROTH (M. A.). — *Contribution à l'étude du parasitisme intestinal chez les enfants des écoles maternelles de Lille.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1947.

(Laboratoire de Parasitologie et Pathologie parasitaire de la Faculté de Médecine de Lille).

PRÉSENCE D'*HYMENOLEPIS NANA* DANS LE NORD DE LA FRANCE

Par F. COUTELEN, G. COCHET et J. BIGUET (*)

Hymenolepis nana, le plus petit des Cestodes parasites de l'homme, est un Helminthe relativement commun en Europe méridionale : Espagne, Portugal, Italie et Sicile, Grèce, Balkans, Géorgie. Il paraît, par contre, beaucoup plus rare dans les régions septentrionales de notre continent.

Il ne semble pas avoir été souvent rencontré en France même, où, sauf erreur ou omission, nous l'avons trouvé mentionné vingt-cinq fois seulement dans la littérature médicale de notre pays, au cours des trente-cinq dernières années. Dans la moitié des cas, du reste, il s'agissait, non pas d'infections autochtones, mais de sujets, français ou étrangers, qui s'étaient manifestement contaminés hors de notre territoire. Jusqu'à ces temps derniers, il ne semble pas que le Ténia nain ait été signalé, dans le Nord de la France, au delà d'une bande territoriale englobant le Bassin Parisien, la Champagne et la zone minière de Briey, en Lorraine.

(*) Séance du 9 février 1949.

Hymenolepis nana *en France* (1913-1947).

Dates de publication	Auteurs	Localités	Nombre de cas			Age des enfants		Adultes et observations
			auto-chtones	non auto-chtones	d'origine imprécise	Sexe masculin	Sexe féminin	
1913	THIRY.	Pienne.		1				Mineur du bassin de Briey (d'origine saxonne?).
1913	CHATIN, GARIN et CHANCEL.	Oullins.	1		2	5 1/2, 12 et 9 ans		3 frères, dont 1 né en France, de famille italienne.
1913	BROQUIN-LACOMBE.	Troyes.	1			6 à 7 ans		Sexe non précisé.
1921	GUIART, CADE et MORENAS.	Lyon	1					22 ans
1922	GALAVIELLE, JUILLET et BOUSQUET.	Montpellier.	1			22 mois		
		Frontignan.			1		5 ans	
1927	BIDEGARAY.	Paris.		1				Entre 20 et 39 ans.
1932	PIROT.	Toulon.			1			Adulte.
1933	NOBECOURT, BIDOT et COMNINOS.	Paris.			1		moins de 16 ans	Sexe non précisé.
1934	MONTEL.	Marseille.			2			Aucune précision sur ces cas.
1935	DUFOURT et ROMAN.	Villeurbanne.	1				12 ans	
1935	HARANT et VERNIERE.	Montpellier.	1					
1935	VOVAN-CAN.	Marseille.	2	3		3 et 7 ans 9 et 14 ans	9 ans	
1939	EUZIERE, HARANT et POULOT.	Montpellier.	1				8 ans	
1947	HARANT, GIROUX, BRAUN BLANQUET.	Montpellier.	4				3 ans 1/2	Autres âges non précisés.

Il faut mentionner, toutefois, à l'encontre de cette répartition géographique habituelle, que MALVOZ l'a rencontré en Belgique 80 fois, entre 1904 et 1910, mais dans des conditions très particulières : il s'agissait de mineurs, comprenant une colonie italienne, presque toujours des enfants ou des adolescents à l'exception d'un seul adulte de 33 ans, pour lesquels des examens coprologiques étaient systématiquement pratiqués au dispensaire de Liége, en vue du dépistage de l'ankylostomose.

C'est CHATIN, GARIN et CHANCEL, en 1913, qui paraissent avoir publié le premier cas français autochtone de ce Téniasis, chez un petit garçon d'Oullins, âgé de cinq ans et demi, né en France, mais de parents d'origine italienne. La même année, BROQUIN-LACOMBE en signalait un autre cas, à Troyes, chez un garçonnet de 6 à 7 ans, et THIRY mentionnait aussi un mineur saxon porteur d'*Hymenolepis*, à Pienne, dans le bassin de Briey.

Il faut enfin noter le groupement de certains des cas, qui s'échelonnent de 1913 à 1947, dans les régions lyonnaise, marseillaise et montpelliéraine, peut-être à cause des immigrations italienne, espagnole et nord-africaine qui s'y font activement et de longue date.

Dans la région du Nord de la France, où nous effectuons, depuis plus de douze ans, des examens de selles systématiques chez les enfants, nous n'avions encore jamais rencontré *Hymenolepis nana*, malgré le nombre de sujets passés en revue (plus de 3.200, à ce jour), lorsque, au cours de la seule année 1948, nous avons dépisté six petits porteurs de ce parasite intestinal ; voici la répartition de ce parasitisme :

I. — *Trois cas simultanés dans une communauté d'enfants de Lille* (26 février 1948).

1) *Nadine D.*, 3 ans (héberge, en même temps qu'*Hymenolepis nana*, des Ascaris, des Trichocéphales et des Oxyures).

Le père héberge des Trichocéphales et *Entamœba coli*.

Une sœur, Nicole, et un demi-frère, Régis, n'ont pu être examinés.

2) *René F.*, 5 ans (héberge, de plus, des Trichocéphales, des Oxyures et des Giardies).

Le frère, Marcel, 21 mois, héberge seulement *Entamœba coli*, des Giardies et des Oxyures.

La sœur, Josiane, 7 ans et demi, héberge seulement des Giardies et des Oxyures.

Le parrain de l'un de ces enfants a séjourné, pendant la dernière guerre, en Algérie et dans le Midi de la France. Des amis, voisins de « courée-jardin » avec latrines communes, viennent d'Algérie chaque année pour passer leurs vacances à Wattignies, lieu de domicile des parents.

3) *Gisèle D.*, 5 ans (héberge, de plus, *Entamœba coli*, des Giardies et des Oxyures).

La jeune sœur, Josette, 3 ans et demi, héberge seulement *Entamœba coli*, des Giardies et des Oxyures.

Ces deux fillettes et ce petit garçon n'ont jamais quitté le Nord de la France ; seul, ce dernier a pu être contaminé dans sa famille, puis contaminer les deux premières dans cette communauté d'enfants. Ce n'est là qu'une hypothèse plausible, bien entendu.

II. — *Deux cas dans une même famille de Liévin* (13 février 1948).

4) *Josiane D.*, 7 ans et demi (héberge, de plus, *Entamœba coli* et des Trichocéphales).

5) *Joëlle D.*, sa sœur, 2 ans (héberge de plus des Giardies).

Le frère de ces deux fillettes, Claude, 5 ans et demi, héberge seulement *Entamœba coli*, des Giardies et des Trichocéphales. Deux frères plus âgés, de 17 et 19 ans, ainsi que les parents, n'ont pu être examinés. Personne, dans la famille, n'a quitté la région du Nord. Le père est chef de chantier. Contamination impossible à déterminer.

III. — *Un cas isolé dans une famille de Lille* (17 décembre 1948).

6) *Lucien G.*, 5 ans (héberge, de plus, *Entamœba coli* et des Giardies). Sa demi-sœur, Régine V., 2 ans, n'héberge que des Giardies. Son demi-frère, Guy V., 1 an, n'est pas parasité.

La mère héberge *Entamœba coli* et des Giardies, et le père, des Giardies seulement. Cette famille n'a jamais quitté le Nord de la France, mais elle a accueilli pendant trois semaines un oncle, venu de Nouvelle-Guinée en permission militaire, un mois avant l'examen de selles positif. C'est là, peut-être, l'origine de cette contamination.

Il faut ajouter, à ces six cas autochtones que nous rapportons ici pour les départements du Nord et du Pas-de-Calais, les cas de deux adultes du Pas-de-Calais, l'un mineur, l'autre boucher, que Buttiaux et Kesteloot ont eu l'obligeance de nous signaler et qui figureront dans une publication en cours d'impression, où ils rapporteront les résultats statistiques des examens de selles qu'ils ont effectués, de 1932 à 1946, chez des malades d'origines et d'âges divers présentant des troubles du tube digestif.

Ainsi, compte tenu de la prochaine publication de ces deux derniers auteurs, le nombre des cas de porteurs d'*Hymenolepis nana*, en France, s'élèverait, à ce jour, à 33, avec 20 cas autochtones, où la contamination n'a pu se faire que sur notre territoire, et 13 cas non autochtones ou d'origine imprécise.

Il est remarquable de constater chez *Hymenolepis nana*, pour lequel peut se présenter une auto-infestation assez semblable à celle de l'Oxyure, qui devrait en favoriser la même dissémination rapide et efficace que l'on observe pour ce Nématode, une distribution géographique assez discordante, sous des latitudes et dans des régions climatiques pourtant assez semblables. Indépendamment des conditions très particulières où il a été rencontré par Malvoz (mines de charbon du bassin franco-belge) et par Thiry (mines de fer du bassin lorrain), il semble bien que le Ténia nain puisse aussi s'acclimater dans des régions de l'Europe et de la France moins

chaudes que celles où l'on est accoutumé de le rencontrer. Certains facteurs biologiques nous échappent encore dans l'épidémiologie de ce téniasis, même si l'on admettait la théorie uniciste des auteurs qui identifient *Hymenolepis nana* de l'homme à *Hymenolepis fraterna* des Rongeurs.

Résumé. — Apparition d'*Hymenolepis nana* dans le Nord de la France. Six cas dépistés en 1948, tous autochtones; trois cas dans une communauté d'enfants, deux dans une même famille, le sixième isolé. L'enquête épidémiologique, par deux fois, a permis d'envisager une hypothèse plausible de la contamination.

Bibliographie

Bidegaray (H.). — *Etude statistique et critique du Parasitisme intestinal. La technique en coprologie.* Thèse de Doctorat en Médecine, Paris, 1927.

Broquin-Lacombe. — Sur un nouveau cas de présence de l'*Hymenolepis nana* chez l'enfant. *Gazette Medicale de Paris*, 1913, 84e année, série XIII, p 403.

Brumpt (E.). — *Précis de Parasitologie.* Paris, 1942, 6e édition, Masson et Cie, éditeurs.

Chatin et Garin. — Trois cas de parasitisme de l'*Hymenolepis nana* chez l'enfant. Premiers cas observés en France. *Lyon Médical*, 1913, CXXI, p. 193.

Dufourt (A.) et Roman (E.). — Diarrhée chronique provoquée par *Hymenolepis nana*. Etude du parasite. *Lyon Medical*, 1935, CLVI, p. 255.

Euzière, Harant et Poulot. — Sur un nouveau cas de téniasis à *Hymenolepis nana* (note préliminaire). *Arch. Soc. d. sc. Med. et biol. de Montpellier*, 1939, XX, p. 315.

Galavielle, Juillet et Bousquet. — Sur deux nouveaux cas de parasitisme par l'*Hymenolepis nana* Leuckart. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, 1922, XXIX, p. 562.

Garin (C.) et Chancel (E.). — L'*Hymenolepis nana*, nouveau parasite de l'Homme observé en France. *Gazette des Hôpitaux*, 1913, LXXX, p. 1237.

Guiart, Cade et Morenas. — Un nouveau cas d'entérocolite due à l'*Hymenolepis nana*. *Lyon Médical*, 1921, CXXX, p. 316.

Harant (H.), Giroux (J.) et Braun-Blanquet (M.). — Petite épidémie familiale de Tæniasis à *Hymenolepis*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, XL, p. 89.

Malvoz (M.). — Le Tænia nana en Belgique. *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 1910, IVe série, XXIV, p. 316.

Marchitchanine (K.). — *Contribution à l'étude des troubles provoqués par l'*Hymenolepis nana. *Considérations parasitologiques. Etude clinique.* Thèse de Doctorat en Médecine, Lyon, 1922.

MONTEL (L.). — Etude statistique sur le parasitisme intestinal basée sur 700 examens coprologiques. *Marseille Médical*, 71e année, n° 13, 5 mai 1934, p. 582.
NOBECOURT (P.), BIDOT (C.) et COMNINOS (A.). — Recherches sur le parasitisme intestinal chez les enfants de la région parisienne. *Archives de Médecine des Enfants*, 1933, XXXVI, p. 329
PIROT (R.). — Le parasitisme intestinal dans la région de Toulon. *Bull. Soc. de Path. Exot.*, 1932, XXV, p. 78.
THIRY (G.). — Enquête sur l'Ankylostomiase dans les mines de fer de la Lorraine. *Annales des Mines*, 1913, 11e série. *Mémoires* III, p. 425-461.
VOVAN-CAN (M.). — L'helminthiase chez les enfants de la région provençale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, XXXVIII, p. 829.
VOVAN-CAN (M.). — *Recherches épidémiologiques sur l'helminthiase dans la population infantile de la région provençale.* Thèse de Doctorat en Médecine, Marseille, 1936.

(Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie parasitaire de la Faculté de Médecine de Lille).

A PROPOS DES MÉTHODES D'ENRICHISSEMENT DES SELLES

Par J. COUDERT et P. JUTTIN (*)

Dans de très nombreux cas, le clinicien fait appel au laboratoire pour préciser, confirmer, affirmer un diagnostic. S'il reste toutefois admis par beaucoup que la clinique prime le laboratoire, il est cependant des cas où cette règle souffre exception.

C'est ainsi que devant un tableau digestif peu net, un examen parasitologique des selles permet souvent d'établir un diagnostic et dicte la thérapeutique. Il est évident que cet examen parasitologique s'intègre dans un ensemble d'investigations dont il ne peut être séparé.

Il est donc important de disposer d'une méthode d'examen des selles qui puisse utilement et rapidement donner les renseignements demandés.

Dans la grande majorité des cas, et surtout en nos régions, l'examen direct des selles est insuffisant pour le diagnostic des kystes et œufs d'helminthes. Il faut nécessairement lui adjoindre un enrichissement. L'enrichissement idéal doit satisfaire à trois conditions essentielles :

1) Concentrer un grand nombre de parasites sous le plus faible volume.

2) Eliminer le maximum de matières anorganiques et inertes.

(*) Séance du 10 novembre 1948.

3) Respecter autant que faire se peut la morphologie du parasite dans sa forme enkystée ou ovulée.

Certaines difficultés d'un ordre plus particulier doivent au cours d'un enrichissement être surmontées. Ainsi, les selles ictériques contenant une émulsion très fine de lipoïdes mal digérés sont difficiles à enrichir. Après centrifugation, on obtient un culot épais, dense, qui noie dans sa masse les parasites éventuels. Certains petits kystes, ceux de Lamblias par exemple, sont difficiles à apercevoir. Leur faible réfringence les rend littéralement transparents à la lampe. De plus, s'ils sont peu nombreux dans un épais culot de matières inertes, ils risquent de passer inaperçus.

Pour pallier à tous ces inconvénients, pour obtenir un culot idéal, de nombreuses méthodes d'enrichissement furent proposées. Parmi elles, et sans vouloir reprendre la question, citons : La méthode de CARLE et BARTHÉLÉMY. Méthode précieuse, établie sur des considérations précises de densité des parasites. On arrive par cette méthode à une bonne concentration des parasites et à une bonne détersion des selles. De plus, morphologie et affinités tinctoriales des parasites sont respectées. Cependant et bien que simplifiée par GOIFFON, cette méthode est longue, nécessitant deux réactifs (formol salé pour dilution des selles, formol citrique pour la reprise du premier culot), deux centrifugations. Enfin et surtout en cas de selles ictériques, la détersion n'est pas toujours parfaite. De plus, il arrive bien souvent que la solution formolée altère la morphologie du parasite, surtout les kystes qui se rétractent.

La méthode d'YORK et BIDEGARRAY, valable surtout pour les protozoaires, a l'avantage d'éliminer presque totalement les matières inertes ; on a donc un culot excellent avec une très bonne concentration parasitaire. Mais, et c'est le désavantage de la méthode, les manipulations sont longues, nécessitant un matériel rare actuellement (solution de saccharose à 30 o/o).

La méthode de TELEMANN modifiée par notre maître CH. GARIN pallie aux inconvénients du CARLES et BARTHÉLÉMY. Elle permet des examens en série. Nous la décrirons en détail, puisqu'en fait, c'est une variante de cette méthode que nous proposons.

Dilution dans 100 cm^3 d'eau environ d'une « noix » de selles fraîches.

Ecrasement soigneux des matières fécales à l'aide d'un agitateur terminé par un bouchon de caoutchouc. En fin de manipulations, on doit obtenir une pulvérisation complète des matières.

Sédimentation pendant une minute.

Prélèvement d'une goutte du liquide de la couche superficielle pour examen direct.

Dans un tube à centrifuger, mettre :

5 à 6 cm^3 des matières diluées prises dans la couche superficielle;
Télemann pour compléter le remplissage du tube (bien agiter le mélange éther, acide chlorhydrique composant le télemann avant l'emploi);
Agiter énergiquement mélange selles et télemann;
Centrifuger une minute assez vite;
Une goutte du culot prélevée pour être examinée entre lame et lamelle.

Cette méthode très simple et très rapide nécessite des réactifs d'usage courant. La concentration parasitaire très souvent est bonne, la morphologie respectée. Cependant et surtout en cas de selles ictériques, la détersion est mauvaise. De plus, le réactif de Télemann est très instable, surtout en été. C'est pourquoi nous préférons utiliser séparément acide chlorhydrique et éther.

D'autre part, nous avons remarqué que la détersion des selles est fortement améliorée par l'addition de toluène. En ce point, nous confirmons les dires d'auteurs américains qui, employant le xylol, arrivent aux mêmes conclusions.

Enfin, le rendement de l'enrichissement, de la concentration en éléments parasitaires est augmenté par une centrifugation lente et longue, diminué par une centrifugation courte et rapide.

Nous proposons donc a méthode suivante :
Dilution des selles. Sédimentation comme pour le Télemann.
Dans un tube à centrifuger ordinaire (10 cm^3);
5 à 6 cm^3 de la dilution des matières fécales prises dans la couche superficielle;
1 cm^3 d'acide chlorhydrique;
Agiter;
Ajouter 2 à 3 gouttes de toluène;
Agiter vigoureusement;
Achever de remplir le tube avec l'éther;
Agiter;
Centrifugation à faible vitesse pendant 3 à 4 minutes;
Prélèvement d'une goutte du culot obtenu.
Examen entre lame et lamelle.

L'ordre dans lequel les trois réactifs sont successivement mis au contact des matières n'est pas indifférent. La détersion est optima lorsqu'on ajoute d'abord acide chlorhydrique et toluène que l'on agite et que l'on ajoute ensuite l'éther.

Cette méthode utilisée depuis plus de 6 mois au Laboratoire de Parasitologie de Lyon, dans la pratique de plus de 500 examens, nous a donné toute satisfaction. La détersion et la concentration en parasites ont été bonnes dans les selles à Lamblias qui semblent actuellement plus fréquentes. La lecture des lames a été grandement

facilitée. Mais surtout, cette méthode s'est révélée très utile dans les cas si fréquents de selles ictériques où il est si difficile d'obtenir un culot petit et net.

Laboratoire de Parasitologie,
Faculté Médecine, Lyon.

BIBLIOGRAPHIE

CARLE et BARTHÉLÉMY. — Les procédés d'enrichissement des selles en coprologie. *Journal Médical de Bordeaux*, sept. 1913.

CARLE et BARTHÉLÉMY. — Nouveaux procédés d'homogénisation. *C. R. Soc. Biol.*, 21 avril 1917.

BARTHÉLÉMY. — *Essai de coprologie microscopique*. Vigot, 1917.

GARIN, DEUBROW, MEUNIER. — Les méthodes d'enrichissement appliquées dans la recherche des œufs de parasites dans les matières fécales. *Lyon Médical*, 15 mars 1928.

GENARD. — Recherche des œufs de vers dans les fèces. *J. Méd. Prat. de Lyon et Région*, 30 nov. 1904.

GUIART — *Les parasites de l'intestin et leur recherche dans les matières fécales*. B. S. P. VI, 152-199, 1902.

GUIART et GRIMBERT. — *Précis de diagnostic chimique, microscopique, parasitologique*, 1906.

ESSAI D'APPLICATION PRATIQUE DU S. N. P. DANS LA LUTTE CONTRE LA MALADIE DE CHAGAS

Par A. PELLOUX et PH. DECOURT (*)

Dans une note antérieure, nous avons montré que le S. N. P. est fortement toxique pour les triatomes, vecteurs de la maladie de Chagas.

Un essai d'application pratique sur le terrain a été tenté dans une localité de l'ouest de l'état de São-Paulo (Brésil).

Cinq pièces ont été traitées dans une grande maison avec le Rhodiatox en émulsion (à 5 o/o) dilué dans l'eau jusqu'à la concentration de 1 o/oo en S. N. P. La pulvérisation était faite avec un pulvérisateur dorsal type Vermorel.

Trois pièces dans une autre maison ont été traitées avec la poudre de Rhodiatox à 0,25 o/o. Une pièce et un poulailler ont été traités avec la poudre de Rhodiatox à 0,5 o/o. La poudre a été minutieusement répartie dans chacune des pièces traitées. Les jointures et failles des planches ont été pulvérisées au moyen d'un bec plat permettant une bonne pénétration de la poudre. Les pail-

(*) Séance du 12 janvier 1949.

lasses des chambres à coucher ont été abondamment pulvérisées, ce que nous n'avions pas pu faire avec l'émulsion liquide.

Dans ces maisons les cuisines n'ont pas été traitées parce que la fumée épaisse éloigne les parasites et que, au dire des habitants, on n'y a jamais trouvé de « punaises ». La pièce servant de dépôt pour les denrées alimentaires (maïs, manioc, etc...) n'a pas été traitée non plus.

Par contre les chambres ont été traitées minutieusement, en particulier les joints des planches, les matelas, etc.

Les habitations traitées sont construites en bois, et représentent de véritables refuges pour tous les parasites domestiques (punaises, puces, cafards, araignées, etc.). Les planches, mal jointes, permettent à cette faune de se cacher lorsqu'elle se sent traquée.

Après chaque traitement, nous avons bien recommandé aux habitants de ne pas faire disparaître les parasites morts pour pouvoir contrôler l'efficacité du produit, et de vérifier s'il restait des parasites vivants. Malheureusement les poules ont mangé beaucoup de parasites intoxiqués ou morts (sans présenter pour cela de signes d'intoxication).

Résultats. — La maison traitée avec l'émulsion et qui comprenait cinq pièces était montée sur pilotis, de sorte que les poules n'ont pu manger que les insectes passant à travers le plancher. 24 heures après le traitement on trouva des centaines de parasites morts. L'espèce la plus sensible parut être les blattes *(Blatta americana)* qui, 3 heures après le traitement, étaient déjà fortement intoxiquées.

Les habitants n'ont plus été piqués pendant la nuit et n'ont été aucunement incommodés par la dose massive de Rhodiatox employée. En effet, il a été pulvérisé 200 cm^3 d'émulsion à 1 o/oo par mètre carré. La quantité de liquide pulvérisé était tellement grande qu'il ruisselait sur les planches avant d'être absorbé par le bois. Ce traitement, qui a pu être fait dans une maison en bois et dans des conditions exceptionnelles, sans crainte d'abîmer l'habitation, ne pourrait être employé dans des maisons mieux construites.

La maison traitée par la poudre à 0,25 o/o, était plus petite que la précédente, mais toujours en bois, montée sur pilotis et fortement infestée.

Comme dans le traitement précédent, les habitants n'ont plus été piqués la nuit, et pas du tout incommodés par la poudre qui recouvrait les matelas. Nous n'avons pas rencontré d'insectes morts, probablement parce que les poules qui se promenaient librement dans l'habitation, ont dû les manger.

Il a été utilisé 10 g. de poudre par mètre carré. Le lendemain, la

poudre était encore très visible. Ce qui indique que son action est plus durable que le liquide, immédiatement absorbé.

Dans les locaux traités avec la poudre à 0,50 o/o, il y avait un véritable grouillement de triatomes, de carrapates des poules (*Argas persicus*). Dès que le poudrage a été effectué les argas ont montré des signes d'intoxications. Les triatomes commençaient à mourir 4 heures plus tard.

L'examen de la faune morte a montré que le produit a tué également des *Ornithodorus toledoi* et des *Lyponyssus bursa*, mais ceux-ci étaient moins nombreux.

Conclusion

Le S. N. P. en émulsion liquide à 1 o/oo ou en poudre à 0,5 et à 0,25 o/o, permet de tuer dans les maisons les triatomes, *Argas persicus*, *Ornithodorus toledoi*, *Lyponyssus bursa*. Même appliqué en grande quantité il n'incommode pas les habitants.

Un certain nombre de points restent à préciser :

1° la poudre à la concentration de 0,1 o/o est-elle suffisante dans la pratique?

2° quelle est la quantité optimum à répandre par mètre carré?

3° quelle est la durée de l'action résiduelle?

A ce dernier point de vue, il semble que la poudre soit préférable lorsque les planchers sont irréguliers et permettent à la poudre de remplir les interstices pendant une longue période alors que le liquide est rapidement absorbé par le bois.

A PROPOS DE L'ACTIVITÉ DE L'ESSENCE DE *CHENOPODIUM AMBROSIOIDES*

Par M. BRAUN-BLANQUET (*)

Il a été rapporté, ici-même, un cas de tæniasis à *Hymenolepis nana*, cliniquement guéri, par l'essence de Chenopode extraite du *Chenopodium ambrosioides* de Montpellier (1).

Cette essence française qui titre de 60 à 80 o/o d'ascaridol (dosage effectué selon la méthode iodométrique du Codex) a été appliquée depuis à plusieurs cas de parasitoses digestives dues à des vers ronds. Avant d'administrer le vermifuge, nous nous sommes assurée de la présence d'œufs de nématodes dans les fèces. La posologie adoptée a été celle de l'essence de Chenopode vermifuge offi-

(*) Séance du 9 février 1949.

cinale de provenance américaine; 1 cm³ à 1 cm³ 5 ont été prescrits, chez l'adulte, le matin à jeun, en trois prises fractionnées, espacées d'heure en heure, et, suivies une heure et demie après la dernière prise, d'une purge de 35 à 40 gr. de sulfate de soude. Contre les Ankylostomes, le traitement a souvent été répété plusieurs fois, en espaçant d'au moins 10 jours deux traitements consécutifs. Trente malades, ainsi traités, ont parfaitement toléré le traitement à l'exception d'une cardiaque obèse qui avait déjà présenté dans ses antécédents plusieurs crises d'insuffisance cardiaque. Le lendemain de la prise du vermifuge, cette malade présenta une dyspnée asthmatiforme, rapidement jugulée par les toni-cardiaques. Voici les résultats obtenus :

Deux cas de trichocephalose ont été ainsi traités. Il a été obtenu, chez le premier, une diminution du nombre des œufs dans les selles, et, chez le second, une guérison clinique et parasitologique.

Sur neuf malades infestés par les Ankylostomes ou les *Necator americanus*, l'élimination des nématodes, adultes à la suite du traitement, a été contrôlée à maintes reprises, malgré leur petite taille. Quelquefois plus de 100 Necator ont été éliminés au cours des 48 heures suivant la prise de l'essence de Chenopode montpellieraine. Tous les malades ont présenté une amélioration de leurs troubles digestifs, et, quelquefois même de leur formule sanguine. Sept d'entre eux ont été complètement guéris (guérison confirmée par au moins deux analyses coprologiques négatives).

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans la lutte contre les Ascaris. 19 malades ont été traités ; tous ont été définitivement déparasités par un seul traitement de 1 cm³ à 1 cm³ 5 d'essence de Chenopode française (l'expulsion des nématodes adultes a généralement pu être contrôlée et la disparition de leurs œufs dans les fèces a été toujours confirmée, par au moins deux examens négatifs).

Cette essence de Chenopode montpellieraine a encore été utilisée avec satisfaction en thérapeutique vétérinaire, contre le *Dipylidum caninum* du chien, et contre l'Ascaris du chien (*Toxacara canis*).

Conclusions : le *Chenopodium ambrosioides* sauvage aux environs de Montpellier est donc riche d'une essence dont l'activité anthelmintique est égale à l'essence de Chenopode vermifuge officinale importée des Etats-Unis d'Amérique avant la guerre, et actuellement introuvable en France.

L'essence montpellieraine pourrait donc parer au manque de l'essence étrangère et offrirait la possibilité de mettre en valeur une ressource naturelle du Midi de la France. La majorité de ces observations sont rapportées dans « Propriété vermifuge du *Cheno-*

podium ambrosioides de Montpellier » M. BRAUN-BLANQUET, *Thèse Médecine Montpellier*, 1948.

(Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacodynamie de la Faculté de pharmacie).

BIBLIOGRAPHIE

(1) HARANT (H.), GIROUX (G.) et BRAUN-BLANQUET (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, **40**, n° 3-4, p. 89-90.

SUR LE TRAITEMENT DE L'ÉLÉPHANTIASIS DES MEMBRES

Par J FERON (*)

L'éléphantiasis des membres inférieurs s'observe très fréquemment en Ethiopie, spécialement sur les hauts plateaux où les pluies sont abondantes. L'habitude de marcher pieds nus ou avec des sandales insuffisantes expose à des excoriations multiples : (épines, puce-chique), qui sont autant de portes ouvertes à une infection sans cesse renouvelée. L'homme nous a paru beaucoup plus souvent atteint que la femme.

Le début est insidieux, l'évolution lente et capricieuse. La maladie ne se porte pas sur les deux pieds symétriquement ou simultanément. Elle peut débuter sur le pied gauche qui restera faiblement augmenté de volume tandis que, sur le pied droit secondairement atteint, l'évolution sera plus rapide, procédant par poussées aiguës, aboutissant à ces déformations que tous les médecins coloniaux ont observées : pieds uniformément plats comme des semelles de pachyderme, orteils et talons recouverts ou encerclés par une mousse papillomateuse envahissant progressivement tout l'épiderme et devenant plus exubérants au niveau des plis de flexion, et jambes hypertrophiées par un œdème dur et résistant au doigt.

Toutefois, cette déformation s'arrête un peu au-dessous de la tubérosité antérieure du tibia et les ganglions inguino-cruraux ne sont jamais hypertrophiés ni douloureux et si au cours des poussées subaiguës de dermite, ils présentent une réaction inflammatoire, cette réaction est très faible et disparaît rapidement. Les deux particularités permettent de faire à première vue la distinction avec la maladie filarienne, car c'est bien d'un érysipèle atténué qu'il s'agit, et c'est à la chimiothérapie antistreptococcique qu'il convient de demander le remède spécifique.

(*) Séance du 10 novembre 1948.

Nous pratiquons, 3 jours par semaine, une injection intramusculaire de Rubiazol, et 3 jours par semaine une injection intraveineuse de :

Hyposulfite de soude	o g. 40
Hyposulfite de magnésie . .	o g. 10
Eau distillée	5 cm³

commercialisée sous le nom d'Injection Désensibilisante, qui renforce de façon surprenante l'action du Rubiazol. Des injections intraveineuses de Fer et de Gluconate de calcium peuvent être indiquées pour améliorer l'état général du malade. Et dès le début du traitement, le malade doit mettre des chaussures ou des sandales.

On assiste alors très rapidement à une transformation de l'œdème qui, de fibreux qu'il était, devient mou, dépressible, fluctuant et mobile et tend à s'accumuler dans les parties déclives. La tentation est grande d'en assurer l'écoulement par des ponctions ou des incisions. De fait il se produit pendant deux ou trois jours un suintement peu abondant, mais l'œdème ne tarde pas à reprendre sa consistance fibreuse.

C'est par une compression élastique que l'on peut évacuer de façon durable l'œdème liquide, en le refoulant vers les régions saines du membre où s'établit une sorte de drainage physiologique.

On commence la compression le plus près possible des orteils, en insistant au niveau des malléoles. Lorsque l'œdème refoulé atteint la région rotulienne on cesse l'enroulement, et la compression, non douloureuse, est continuée pendant une heure. Après un massage le malade remet ses chaussures et ses bandes molletières et peut retourner à son travail.

La durée du traitement varie de trois semaines à trois mois, selon l'ancienneté de la maladie. On sera quelquefois obligé de recourir au thermocautère pour traiter les végétations les plus envahissantes ; la plupart du temps de copieux badigeonnages de teinture d'iode seront suffisants.

Nous reproduisons ici une observation d'un cas d'ancienneté et de gravité moyennes :

X..., 25 ans. Début de l'éléphantiasis en 1941 par le pied gauche. Deux ans plus tard le pied droit est pris à son tour, et la maladie évolue sur le membre inférieur droit par poussées subaiguës espacées de six mois environ.

Vient à notre dispensaire le 23 mai 1948. Les mensurations donnent les chiffres suivants :

Mollet : 45 cm.



Fig 2 — X le 17 juin 1948



Fig 1 — X le 23 mai 1948

Pied face dorsale 33 cm (fig. 1).

Le traitement Rubiazol désensibilisant commencé le même jour, est continué sans interruption. Le 17 juin la mensuration donne les chiffres de :

Mollet droit 41 cm.

Pied droit 3[illegible] cm (fig. 2).

La figure 3 montre l'état para-normal du malade à la date du 9 septembre.



Fig. 3. — [illegible] le 9 septembre 1948.

Le Rubiazol a été utilisé dans le traitement de l'éléphantiasis par FLOCH en 1936, et nous regrettons de n'avoir pas eu connaissance de sa communication à la Société de Pathologie Exotique.

La compression élastique était pratiquée du temps de VERNEUIL. Et c'est en grande partie aux efforts de LE DANTEC que cette variété du syndrome éléphantiasique a pris son individualité clinique.

CONCLUSIONS

1° L'éléphantiasis streptococcique est rapidement curable par la méthode des injections de Rubiazol et d'Hyposulfite désensibilisants, associés à la compression élastique modérée.

2° Le port de chaussures ou de sandales constitue une protection suffisante, et doit être conseillé aux indigènes aussi bien qu'aux Européens.

Discussion

M. L. R. MONTEL. — L'emploi des sulfamides constitue en effet un grand progrès dans le traitement de l'éléphantiasis. Ces produits amènent la guérison rapide de l'élément lymphangite à rechutes, ils sont peut-être capables de l'empêcher de se reproduire et de guérir ainsi à son début l'éléphantiasis dont cette lymphangite est la cause (H. FLOCH 1936, P. BERNY et GYSPIL 1937, MONTESTRUC et BERTRAND 1937, ADVIER 1937, MONTESTRUC 1938, MILIAN 1942, GOUGEROT, etc.).

Les résultats obtenus par FÉRON me remémorent ceux obtenus par CASTELLANI en 1908 avec la fibrolysine mais ils paraissent devoir être plus durables. Le traitement par les sulfamides (rubiazol en l'espèce) étant plus étiologique que celui de CASTELLANI.

J'ai moi-même (ce *Bulletin*, 1935) préconisé le traitement de la crise lymphangitique par le carbone animal intraveineux avec des résultats spectaculaires dépassés aujourd'hui par les sulfamides mais méritant de ne pas rester dans l'oubli.

Enfin, en ce qui concerne l'éléphantiasis et sur l'impulsion de l'école de LERICHE, les « opérations couplées » (sympathectomies splanchnicotomies) préconisées par G. OLIVIER en 1946 (*Journal de chirurgie*) permettent des résections cutanées importantes qui réduisent considérablement l'éléphantiasis.

M. SERVELLE (*Journal de chirurgie*, 1947) préconise la « lymphangiectomie superficielle totale » et apporte 25 observations très convaincantes et de belles photographies. Dans presque tous les cas la jambe opérée est devenue moins volumineuse que la jambe normale. Si ces résultats se maintiennent c'est la guérison de l'éléphantiasis.

Toutes ces interventions sont pratiquées sous le couvert d'une préparation minutieuse (sulfamides, pénicilline, repos au lit jambe relevée).

Si j'ajoute à tout ceci que grâce aux nouveaux traitements de la filariose (Antimoniaux et surtout Diéthyl-carbanyl-piperazine) nous

pouvons espérer nous rendre maîtres d'une des causes de la lymphangite et de l'éléphantiasis, je peux dire que lymphangite endémique à rechutes éléphantiasigène et éléphantiasis elle-même sont aujourd'hui des maladies curables.

L'HYPERTROPHIE PARASITAIRE DE LA FEMELLE DE *TUNGA PENETRANS*

Par R. GEIGY (*)

De nombreux auteurs tels que Fülleborn 1908, Eysell 1924, Martini 1932, Strong 1945 et d'autres se sont occupés de la singulière hypertrophie que subit la femelle de *Tunga penetrans*, parasite de la peau humaine. On a comparé le gonflement démesuré de l'abdomen à la fameuse hypertrophie abdominale chez les reines de certaines espèces de termites, où les membranes intersegmentaires se dilatent considérablement autour de la partie du corps qui renferme les énormes ovaires.

En étudiant du matériel fixé principalement au Bouin alcoolique, en partie récolté personnellement à Brazzaville et en partie reçu du Congo Belge et de Puerto-Rico, ma collaboratrice, Mme H. Herbig, et moi-même avons constaté que les auteurs cités plus haut, à l'exception de Strong, n'ont pas reconnu exactement quels segments et quelles zones intersegmentaires prenaient part à l'hypertrophie abdominale de *Tunga*. Il s'agit en effet principalement de la zone située entre le segment abdominal 2 et 3 qui en est responsable et qui commence à se dilater dès que la puce se met à pénétrer sous la peau humaine; en même temps les deux sternites 2 s'éloignent du tergite 2. Plus tard, lorsque la puce est venue se loger sous la couche cornée de la peau, la zone intersegmentaire 2-3 se dilate toujours davantage, forme d'abord un bourrelet, puis une véritable boule blanchâtre, dont la grandeur dépasse plutôt les dimensions d'un pois. En même temps la zone située entre le segment abdominal 1 et 2 subit également une légère extension, les sternites 1 se séparent à leur tour du tergite 1 et viennent se grouper avec les sternites 2 autour du champ céphalo-thoracique, situé sur la face dorsale de la boule. Sur cette même face apparaissent alors des renforcements de chitine sous forme de bandelettes semi-lunaires qui dessinent une sorte de trèfle à la surface de la boule. Ce ne sont pas des segments réguliers, mais des néoformations dues à une

(*) Séance du 10 novembre 1948.

hypertrophie musculaire interne, dont nous parlerons plus loin. L'organisation interne de la puce aux divers stades de son hypertrophie n'a pas été décrite jusqu'à présent. Nous avons donc entrepris son étude morphologique et histologique, dont voici les premiers résultats L'intestin et ses quatre tubes de Malpighi, et non pas l'ovaire, sont les premiers organes qui entrent en hypertrophie. Celle-ci se manifeste déjà lorsque la puce est en train de pénétrer, à un moment où aucun sang n'a encore été absorbé. Puis elle s'accentue de plus en plus, au fur et à mesure que la puce, devenue un parasite interne, ingurgite des quantités croissantes de sang. Le grossissement de l'intestin qui devient environ 12 fois plus long et 2 fois plus large, doit être ramené non pas à une simple dilatation fonctionnelle, mais à une multiplication considérable des cellules épithéliales. Il en est de même pour les tubes de Malpighi, caractérisés par de très grosses cellules. Le sang contenu dans l'intestin se compose de globules rouges et d'une très grande quantité de leucocytes. On sait que la puce, en pénétrant, agit comme un corps étranger, provoque une inflammation locale et appelle des globules blancs qui viennent se loger dans la région céphalique du parasite ; sur les coupes nous les trouvons non seulement massés dans l'intestin, mais aussi accolés extérieurement à la tête et aux segments thoraciques.

C'est à l'hypoderme qu'est due la dilatation des zones intersegmentaires 1-2 et 2-3 décrites plus haut. Tandis que l'hypoderme des régions thoraciques et abdominales, ne prenant pas part à l'hypertrophie, présente un aspect normal, celui des zones de dilatation laisse reconnaître des nids de prolifération, composés de petites cellules. L'hypoderme, tapissant la large membrane intersegmentaire néoformée, se compose de très grosses cellules, édifiant la nouvelle chitine. Lorsque le stade boule est atteint, ces grandes cellules hypodermiques s'aplatissent considérablement et forment un revêtement très mince.

La musculature abdominale de la zone 2-3 subit, elle aussi, une transformation impressionnante. Elle donne naissance, vraisemblablement par une sorte d'hypertrophie fonctionnelle, à un très fort faisceau musculaire central. Celui-ci s'insère intérieurement sur la face dorso-médiane des segments thoraciques, traverse les anses intestinales, en passant environ par le centre de la boule, et vient aboutir à la face dorso-médiane des segments abdominaux 5 à 8. Un autre renforcement musculaire important s'insère sur la face interne des bandelettes chitineuses antérieures que nous avons mentionnées plus haut. Ces muscles constituent une sorte de cylindre creux qui traverse la boule et s'attache également aux segments abdominaux 5 à 8. C'est surtout par ce puissant système

musculaire que la portion antérieure et la portion postérieure de la puce restent rattachées solidement l'une à l'autre, car tous les autres organes, tels que l'intestin, la paroi de la boule, etc. sont plus ou moins mous. En plus cette musculature représente un système antagoniste contre la pression intérieure exercée par l'intestin et la masse ovarienne.

Contrairement à ce qu'on aurait pu penser, le développement de l'ovaire et la maturation des œufs n'interviennent que lorsque la zone intersegmentaire, l'intestin et la musculature spéciale sont déjà considérablement hypertrophiés. C'est alors que les tubes ovigères de l'ovaire gauche et droit produisent dans leurs chambres germinatives les œufs qui viennent se loger dans les gaines folliculaires. Mais, contrairement à ce qui se passe chez la puce ordinaire, ces œufs ne mûrissent pas un à un, mais par lots de 7 à 10, atteignant à la fois le même degré de maturation. Les œufs du même lot passent donc ensemble par les phases de croissance, de vitellogenèse, de formation du chorion, et sont évacués ensemble dans l'ovariole basale ; c'est là que s'accumulent successivement les chaînes d'œufs arrivés au terme de leur maturation. Chez la ♀ mûre, les ovarioles bourrées d'œufs forment de chaque côté de l'intestin trois énormes sacs à paroi mince, coiffés par les tubes ovigères enroulés en spirales.

L'étude de l'hypertrophie parasitaire de la ♀ de *Tunga* nous amène donc à la conclusion qu'il y a une succession et un enchaînement très caractéristique de différentes phases. Le début est donné par la dilatation des zones intersegmentaires 2-3, puis 1-2, due à une prolifération de l'hypoderme. Bientôt après s'effectue le remplissage successif de l'intestin avec les masses de sang ingurgité, ceci accompagné d'un allongement et d'un élargissement progressifs de cet organe, ainsi que des tubes de Malpighi. Parallèlement à ce processus s'édifie un puissant système musculaire, servant de soutien à l'organisme déformé et exerçant une action antagoniste contre la pression intérieure, provoquée par l'intestin et l'ovaire. Le développement des trois tubes ovigères de l'ovaire gauche et des trois de l'ovaire droit, ainsi que la maturation du nombre considérable d'œufs n'interviennent qu'en dernier lieu, c'est-à-dire au cours de la deuxième moitié de la période d'hypertrophie.

Institut Tropical Suisse, Bâle.

SUR LES PHLEBOTOMES DU SOUDAN FRANÇAIS

Par L. PARROT (*)

A propos de la communication de notre collègue G. Lefrou relative à « La leishmaniose cutanée au Soudan français ; fréquence de la forme sèche papulo-tuberculeuse » parue dans le n° 9-10, 1948, de cette *Revue*, nous sommes heureux de pouvoir donner quelques renseignements complémentaires sur les Phlébotomes soudanais.

Nous avons eu l'occasion, en effet, de signaler, en 1945, avec la bonne collaboration de MM. P. Mornet et J. Cadenat (3) l'existence en diverses localités du Soudan français proprement dit, de 7 espèces de Phlébotomes : *Phlebotomus roubaudi* à Koutiala ; *P. dubius* à Bamako ; *P. signatipennis* à Ségou, Koutiala et Sikasso ; *P. africanus* à Sikasso ; *P. africanus* var. *niger*, *P. squamipleuris* et *P. wansoni* à Koutiala. D'autre part, M. P. Kervran a reconnu la présence à Bamako de *P. clydei* (4) que nous avions déjà déterminé du Sénégal (Dakar) et du Niger (Niamey). De toutes ces espèces, seul *P. roubaudi* paraît devoir être tenu pour responsable de la propagation du bouton d'Orient en A. O. F., ainsi que nous l'avons indiqué, en 1943, avec R. Gougis (1-2), au sujet d'un cas de leishmaniose cutanée contractée à Maradi (Niger). *P. roubaudi* se rencontre aussi à Niamey (3) ; une petite collection de phlébotomes que nous avons reçue récemment (septembre 1948) de cette localité grâce à l'aimable obligeance de M. le docteur vétérinaire Pierre Hulin, ne comprenait même que cette forme (18 ♀) Jusqu'ici l'existence en A. O. F. de *P. papatasi* n'est pas sûrement établie ; enfin, il semble peu probable que *P. minutus* Rondani, espèce paléarctique, fasse partie de la faune diptérologique de l'Afrique Noire (*).

Institut Pasteur d'Algérie.

Bibliographie

1. Parrot (L.) et Gougis (R.). — Sur l'agent probable de la transmission du bouton d'Orient dans la Colonie du Niger. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, déc. 1943, 21, 4, 268-269.

(*) Séance du 9 février 1949.

(*) Au Tchad (Fort-Lamy), nous avons pu déterminer *P. signatipennis*, *P. congolensis* var. *distinctus* et *P. squamipleuris* d'après des exemplaires récoltés en 1946 par le médecin Lieutenant-Colonel Vignes.

2. PARROT (L.) et GOUGIS (R.). — Notes sur les Phlébotomes. XLI. Sur *Phlebotomus roubaudi* Newst. 1913. *Ibid.*, mars 1944, 22, 1, 40-46.
3. PARROT (L.) MORNET (P.) et CADENAT (J.). — Notes sur les phlébotomes. XLVIII Phlébotomes de l'Afrique occidentale française. 1. Sénégal, Soudan, Niger. *Ibid.*, sept. 1945, 23, 3, 232-244.
4. KERVRAN (P.). — Description de quelques espèces de Phlébotomes du Soudan français. *Ann. parasit. hum. et comp.*, 1946, 21, 3-4, 155-165.

SIMULIES DE MADAGASCAR

(*S. buckleyi* de M. ; *S. neireti* Rbd., ♀, nymphe, larve ; *S. Milloti* n. sp., ♀, nymphe, larve ; *S. ruficorne* Macq.).

Par P. GRENIER et J. DOUCET (*)

Jusqu'ici deux espèces de Simuliides malgaches étaient connues : *S. imerinæ* et *S. neireti*, dont les femelles furent décrites en 1905 par E. ROUBAUD (**). Dans cette note préliminaire, nous signalons l'existence de trois autres espèces, l'une non décrite jusqu'a ce jour (*S. Milloti* n. sp.) les deux autres déjà signalées de la région éthiopienne (*S. buckleyi* de Meillon et *S. ruficorne* Macquart). Nous complétons également la description de *S. neireti* dont nous faisons connaître la nymphe et la larve, non encore découvertes. Le texte *in extenso* de ce travail paraîtra ultérieurement dans les Mémoires de l'Institut scientifique de Madagascar.

S. buckleyi de Meillon, 1944.

L'espèce dont la nymphe très remarquable, le mâle et la femelle ont été décrits du Kenya, a été retrouvée à Tananarive où quelques nymphes ont été découvertes fixées à des feuilles flottantes, sur les rives du lac de Tsimbazaza, dans un endroit où aucun courant n'était décelable. Dans ce même gîte a été trouvée une nymphe de *S. ruficorne* Macquart.

S. Milloti n. sp. (***).

La femelle de cette espèce est caractérisée par la présence d'une petite dent basilaire acérée sur chacune des griffes tarsales et l'existence, sur le huitième sternite, d'une plaque médiane bien chitinisée, de forme grossièrement pentagonale, rappelant celle de

(*) Séance du 9 février 1949.
(**) *Bull. Mus. Hist. nat.*, Paris, 11 (6), 424-427.
(***) L'espèce est dédiée au professeur MILLOT, Directeur de l'Institut scientifique de Madagascar, en hommage respectueux.

S. dentulosum Rbd. La nymphe possède un organe respiratoire constitué de 10 filaments, courts, très foncés, disposés en « pinceau ».

Provenance : Angavokely, sept. 1947, J. Doucet. Types : Institut Pasteur, Paris.

S. neireti, Roubaud, 1905.

La femelle est aisément reconnaissable aux caractères suivants : existence d'une plaque médiane pentagonale très large et très chitinisée sur le huitième sternite, gonapophyses antérieures larges à la base, s'effilant progressivement en se recourbant vers la ligne médiane, furca très puissante.

Le nymphe possède 19 filaments respiratoires de chaque côté du prothorax. Ces filaments sont très courts et très foncés, avec une ornementation de la paroi très marquée. L'aspect général rappelle ce qui existe chez les nymphes du groupe *dentulosum*, mais ici l'apex de chaque filament est arrondi et ne présente pas de pigmentation particulière. On doit noter aussi l'absence de tubercules discoides sur le thorax et leur remplacement par de nombreuses épines acérées, très noires. Le cocon est en forme de chaussure.

Au point de vue biologique on ne possède que très peu de renseignements sur cette espèce qui a pourtant la réputation d'être particulièrement gênante pour le bétail et pour l'homme. On sait qu'elle est plus abondante aux environs de 1.300 m. d'altitude que dans les régions basses. Le gîte larvaire signalé ici (Ambositra) est en effet situé à une altitude approximative de 1.500 m.

Provenance : montagne d'Ambohiby, à l'est de Tsiroanomandidy (250 km. de Tananarive) 200 ♀♀, juin 1948, J. Doucet ; Ambositra (1.500 m.); 4 larves, 2 nymphes, sept. 1947, J. Millot.

S. ruficorne Macquart, 1838.

Une nymphe de cette espèce a été trouvée, dans le lac de Tsimbazaza, sur des feuilles flottantes en compagnie de *S. buckleyi*.

Cette espèce était déjà connue comme se rencontrant à l'état larvaire dans des cours d'eau au cours lent et au lit boueux. Elle avait déjà été signalée dans de petites mares et mêmes des empreintes de pieds (van Sommeren, 1944) (*). Il s'agit donc d'une forme dont la rhéophilie est peu marquée.

La présence de cette espèce à Madagascar étend encore son aire de répartition, puisque, décrite de la Réunion, elle a été signalée dans toute la région éthiopienne, l'Afrique du Nord, la Palestine l'Ile Rodriguez et Java.

(*) *Bull. ent. Res.*, 35, 113.

Conclusion

Ces quelques captures font apparaître dès maintenant que la faune simulidienne de Madagascar dont on ne connaissait jusqu'ici que deux espèces endémiques (*S. imerinæ*, *S. neireti*) auxquelles vient s'ajouter *S. Milloti* n. sp., peut comprendre aussi des formes existant dans l'Est africain, comme *S. buckleyi* et des formes à très grande dispersion géographique comme *S. ruficorne*.

DE L'ACTION ÉLECTIVE DE L'ACIDE FOLIQUE DANS LA SPRUE

Par H. BONNIN et G. F. MORETTI (*)

En dehors de son action sur la maturation médullaire, l'acide folique possède un autre effet tout aussi spécifique, sur les troubles digestifs de la sprue. Dans les trois observations suivantes, l'administration d'acide folique après celle d'extraits de foie qui avaient amendé l'anémie sans guère modifier les troubles de l'assimilation et de nutrition, le montre quasi-expérimentalement.

Th... 56 ans, ingénieur rapatrié d'Indochine, vient consulter pour une diarrhée chronique abondante et une profonde atteinte de l'état général. En 1945, premiers épisodes plus ou moins longs de diarrhée typique, amaigrissement considérable, brûlures de la bouche. A partir de *décembre 1945*, désormais 5 à 6 selles par jour, météorisme, borborygmes. Effet nul du « Campolon ». Rapatriement.

Examen du 15 avril 1947. — Malade très pâle, émacié, se tenant debout avec peine. Langue rouge et dépapillée sur les bords. Pyrosis. Abdomen à paroi fripée, tendue sur les grands droits saillants, laissant voir le péristaltisme. Cinq à sept selles, liquides, abondantes, grisâtres, mousseuses et fétides. Poids : 52 kg. (perte : 42 kg.). T. A. 11-6, G. R. 3.140.000, Hb. 70 o/o, L. 2.600. Taille moyenne des hématies, 8,9 μ, Hcl. gastrique normal après histamine. *Traitement* : du 17 avril au 19 mai, 3 injections I. M. d'Hépagyl et une de 500 mg. d'acide ascorbique, I. V. par jour, « Levurine » et foie. Le malade retrouve l'appétit et prend 8 kg. Cependant trois selles liquides par jour et le météorisme persistent. Seule s'est modifiée la formule (G. R. 3.640.000, L. 4.000). A partir du 19 mai, acide folique, 45 mg. le 19, puis 30 mg. pendant 4 jours, 15 mg. 4 jours, 5 mg. jusqu'au 11 juin. Dès le 6e jour, il n'y a plus qu'une seule selle par jour, encore pâteuse mais bien colorée. Puis le lendemain, selle moulée. Formule sanguine : G. R.

(*) Séance du 8 décembre 1948.

4.338.000, L. 6.680. Taille moyenne, 7,1 μ. Retour de la vigueur et de l'appétit. Après 1 an, guérison complète, sauf persistance du ballonnement.

En résumé, *Sprue tropicale datant de 3 ans ayant résisté au rapatriement et aux extraits hépatiques, guérie en 5 jours par l'acide folique.*

Observation 2. — Mme L..., 38 ans, n'ayant jamais quitté Dax, vient consulter pour anémie et diarrhée. Depuis 1936, débâcles diarrhéiques avec ballonnements et borborygmes par périodes de 15 jours avec intervalles de 3 mois ; la malade remplit plusieurs vases dans la nuit ; dans les 24 heures, 15, 20 selles, liquides peu colorées, mousseuses et fétides. Peu à peu les intervalles diminuent. Le 21 novembre 1946, pâleur, maigreur considérable, abdomen météorisé dont la paroi mince laisse apercevoir le péristaltisme intestinal. Règles espacées. 4 à 7 selles caractéristiques. T. A. 10,8 ; Lo. = 1. — G. R. 2.796.000 ; Hb. 70 o/o ; L. 6.500.

Coprologie : aiguilles d'acides gras, graisse 50 o/o du poids des selles humides, pas de parasites. Traitement du 21 novembre 1946 au 22 janvier 1947 : « Hépagyl » I. M., acide ascorbique, I. V. sont sans effet sur la diarrhée. La formule sanguine obéit : G. R. 4.400.000 ; Hb. 90 o/o, réticulocytes : 4 o/o.

A partir du 25 janvier, acide folique 20 mg. pendant 3 jours, 15 mg. pendant 10 jours. Dès le 5e jour, pour la première fois depuis des années, une seule selle moulée qui restera telle désormais. Cependant, dès la cessation de l'acide folique, le météorisme se reproduit avec quelques brûlures buccales. Augmentation du poids et des forces.

En résumé, *sprue nostras datant de 11 ans, résistant à l'hépatothérapie, la formule sanguine étant seule modifiée, une seule selle moulée après 5 jours de traitement par l'acide folique. Guérison maintenue sauf le météorisme.*

Observation 3. — P..., 23 ans, rapatrié d'Indochine en août 1947, vient consulter pour une diarrhée chronique avec amaigrissement. Début en mars 1947 : fatigue, perte de poids, une selle le matin vers 5 heures, abondante, pâteuse, spumeuse. Traitement dysentérique sans résultats. Sensation de brûlure de la bouche, perte de poids de 8 kg. G. R. 2.400.000. Traitement par 24 injections d' « Hépatrol », gluconate de calcium, séjour à Dalat. Reprise de poids, mais persistance de la selle matinale. Peu après, 3 selles par jour, liquides, jaune clair, mousseuses, gargouillements. Brûlures buccales, asthénie. Le diagnostic de sprue est fait, sur le transport. Le rapatriement l'améliore mais cependant 2 selles liquides par jour, des poussées de stomatite avec aphtes montrent l'évolution continue de la maladie. A la suite d'un léger excès, il présente un jour 8 selles liquides. Emétine (o g. 65) sans résultats.

Le 28 octobre 1947, à l'examen, sujet pâle et amaigri, langue rouge dépapillée par places. Abdomen tympanique, gargouillements. 3 selles pâteuses, jaunâtres, mousseuses. G. R. 3.820.000 ; Hb. 75 o/o ; L. 5.600.

Diamètre moyen hématies : 7,6 µ. Moelle osseuse : mégaloblastes (5 o/o). Selles : pas de parasites.

Le 29 octobre (5 selles), acidité : 29 cm^3. Traitement : acide folique : 10 mg. 2 jours, 5 mg. 7 jours. Dès le 3e jour, une seule selle moulée qui demeurera telle. Euphorie, appétit augmenté. Un mois après, guérison parfaite.

En résumé, *sprue tropicale avec moelle mégaloblastique, datant de 8 mois, ayant résisté à l'hépatothérapie et au rapatriement, guérison complète avec l'acide folique dès le 3e jour du traitement.*

Commentaires

Nous avons, des premiers, signalé et discuté l'action de l'acide folique sur les anémies mégaloblastiques (*). Notre but n'est donc pas d'y revenir à propos de nos trois observations, où l'anémie se trouva soit partiellement, soit totalement rectifiée.

L'intérêt de ces trois malades réside surtout dans la correction parfaite du symptôme majeur de la sprue : la diarrhée graisseuse. Ce fut là *une action spectaculaire, totale et véritablement spécifique.* La guérison fut en effet obtenue avec des doses minimes alors qu'avaient été épuisées les ressources du rapatriement (dans les deux cas de sprue tropicale) et de l'hépatothérapie. C'est qu'en effet, la sprue, la sprue nostras, la maladie cœliaque (stéatorrhées idiopathiques de Thaysen) répondent à un trouble de l'absorption élective des graisses et des hexoses (**). Un syndrome analogue a été en effet réalisé par Verzar, en intoxiquant le chien par l'acide monoiodacétique ; ce dernier bloque la phosphorylation qui doit s'accomplir au niveau du plateau strié de la cellule intestinale pour que se produise l'absorption ; on peut penser que les troubles d'absorption de la sprue sont dus à un même processus. Devant les résultats obtenus sur l'absorption par quelques milligrammes d'acide folique on doit penser que l'agent actif de la phosphorylation n'est pas l'acide lactoflavine-phosphorique, mais un « acide ptéroyl-phosphorique ». Le noyau ptéryl de l'acide folique qui comporte quatre atomes d'azote non saturés, constitue en effet un accepteur d'hydrogène idéal et un agent d'oxydo-réduction certain.

Nous avons, d'autre part, insisté dans un travail antérieur (**)

(*) Acide folique et anémie pernicieuse. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1946, nos 19-20, p. 361-366.

(**) Des parentés morbides de la sprue. Le cadre des « carences d'absorption ». *La Biologie Médicale*, 1946, vol. 35, no 12, 22 pages.

Voir également : Sur un cas de sprue tropicale. Etude anatomo-pathologique. D. Beytout. *Thèse Bordeaux*, 1948.

sur l'aspect particulier des villosités intestinales dans la sprue dans des cas où l'autopsie fut suffisamment précoce pour éliminer les altérations *post-mortem*. La villosité, tronquée en dôme, montre un abrasement de l'épithélium apical.

Il semble donc, qu'en dehors de son action sur l'équilibre cytopoïétique de la moelle osseuse, l'acide folique soit le facteur d'intégrité morphologique et fonctionnelle de l'épithélium des villosités de l'intestin grêle.

Conclusions

L'acide folique corrige électivement et de façon spectaculaire le trouble essentiel de la sprue, la diarrhée, même après échec du rapatriement et des extraits hépatiques. Seul le ballonnement peut persister si la maladie est ancienne.

L'acide folique en entrant dans une combinaison « acide ptéroylphosphorique », constitue l'agent de phosphorylation indispensable à l'absorption élective des graisses et des hexoses. Il est le véritable agent du maintien anatomique et fonctionnel de la cellule à plateau strié de l'intestin grêle.

MÉMOIRES

HÉPATITE AMIBIENNE ET CONESSINE

(A propos d'une auto-observation)

Par G. F. MORETTI (*)

C'est toujours avec un grand intérêt que le médecin accueille la venue de nouveaux amœbicides. Or, il paraît certain, après le travail d'ensemble effectué par M. Lavier et ses collaborateurs (1) que le chlorhydrate de conessine, mis à l'honneur par Durieux et les médecins coloniaux de Dakar (2), doit être considéré comme un médicament d'une efficacité au moins comparable à celle de l'émétine. Brutalement atteint en cours de voyage d'une hépatite amibienne, ne voulant pas arrêter notre activité, nous nous sommes appliqué ce traitement avec un plein succès.

(*) Séance du 10 novembre 1948.

Observation. — Le 21 juillet, douleurs de l'hypocondre droit provoquées par les cahots de l'autobus, puis irradiation en bretelle dans l'épaule droite, fatigue marquée. Le soir, décubitus dorsal et sommeil sont impossibles. La position assise doit être conservee toute la nuit; la température est de 37°8.

Antécédents : à noter une colite amibienne chronique dont l'existence remonte à 1942.

Examen (Docteur RIGAUD) : foie débordant de deux travers de doigt sur la ligne mamillaire et très douloureux. Pas de douleur à l'ébranlement. Par contre, douleur vive à la pression, en arrière au niveau de l'extrémité postérieure des 10e et 11e espaces intercostaux droits. A ce niveau, gros frottements pleuraux. A l'écran, diminution de la mobilité diaphragmatique, absence de liquide. T. A. : 12-7, i. o. 3. Le 22, prise de 0,50 g. de chlorhydrate de conessine. Le soir, température à 38°, décubitus dorsal impossible, inspiration limitée par la douleur.

Le 23, même dose, continuation de l'activité. Le soir, température à 37°8, douleur diminuée, décubitus latéral possible. Mais sommeil bref et cauchemars.

Le 24 au matin, disparition des frottements, de la douleur de l'épaule droite, de la température. Mais apparition de sueurs, vertiges, tremblement kinétique, tarissement de la salive et amertume, chute de la tension à 10-7. Le traitement est poursuivi à la même dose. Les 25 et 26, disparition complète des phénomènes locaux et généraux d'amibiase hépatique. Avec la fatigue persistent les petits troubles d'origine médicamenteuse. Mais la tension remonte à son niveau initial. Le traitement est arrêté à la dose totale de 2,50 g.

Tremblement et amertume persistent quatre ou cinq jours. Après un repos d'une semaine, une nouvelle cure de 2,20 g. est répartie sur cinq jours. Elle se trouve mieux tolérée que la première; cependant le tremblement réapparaît ainsi que l'amertume qui sera encore ressentie au réveil une quinzaine de jours après.

L'état antérieur de colite chronique se manifeste malgré l'absence d'amibes et de kystes à des examens répétés et résiste aux cures successives de sulfaguanidine — yatren — stovarsol.

Commentaires. — Nous nous proposons de limiter notre étude à l'action du chlorhydrate de conessine sur la localisation hépatique de l'amibe.

Des douze malades traités par la conessine par TANGUY, ROBIN et RAOULT un seul souffrait d'une hépatite amibienne au stade présuppuratif. Il s'agit (observation 5) d'un européen amaigri et fatigué, qui présente depuis quelques jours, une température oscillant entre 38°5 et 39°5 ainsi que de violentes douleurs de l'hypocondre droit. L'examen montre une hépatomégalie douloureuse à l'ébranlement, d'une flèche de 17 cm , une submatité et des frottements de la base droite. Dans les antécédents immédiats, on relève un syndrome dysentérique datant de 10 mois et suivi d'une colite chronique. L'examen des selles montre des amibes mobiles hématophages et des kystes à 4 noyaux ; celui du sang, une polynucléose neutrophile à 77 o/o. Le malade reçoit 0,50 g. de chlorhydrate de

conessine pendant 5 jours, puis 0,30 g. pendant 10 jours, soit une dose totale de 5,50 g. En trois jours, la température tombe à 37° et au 6e jour le foie n'est plus douloureux et est revenu dans ses limites normales. Des troubles légers (tremblement kinétique, vertiges, bourdonnements) apparaissent, puis disparaissent dans le cours du traitement. Des examens de selles répétés sont négatifs dans le mois suivant le traitement. Dans les observations 8, 9 et 12, l'hypertrophie hépatique contemporaine d'un syndrome dysentérique disparut en même temps que ce dernier sous l'influence de la thérapeutique.

Dans leur étude, G. Lavier et ses collaborateurs signalent la régression très rapide sous l'effet de la conessine de deux syndromes d'hépatite aiguë avec température à 39°-39°5.

Dans l'hépatite amibienne, au moins à sa phase présuppurative, l'action de la conessine nous paraît spécifique et très énergique. Dans l'observation de Tanguy, Robin et Raoult, la température qui oscillait entre 38°5 et 39°5 revient à la normale au 4e jour, le foie est indolore et dans ses limites au 6e jour. Dans notre propre observation, la fièvre, les frottements pleuraux, la douleur et l'augmentation de volume hépatiques ont disparu entre le 2e et le 3e jour de traitement, donc avec une dose très minime de 1,50 g.

En ce qui concerne l'amibiase intestinale, l'iodo-bismuthate de Kurchi suscita tour à tour enthousiasme (Majundar, 3) et réserves (Rail, 4). Il semble que le chlorhydrate de conessine soit plus actif, puisque malgré les sévères critères observés, G. Lavier et ses collaborateurs notent l'absence de kystes et une image rectoscopique parfaite dans 7 cas sur 10 malades revus après un mois et demi de traitement et de convalescence.

Mais dans l'amibiase hépatique, la flore ne joue aucun rôle au début, alors que l'élément bactérien a une action importante sinon majeure dans le développement de l'amibiase rectocolique. Si bien que l'effet d'une thérapeutique sur l'amibe sera mieux jugé si on l'applique à des individus atteints d'hépatite.

Notons les avantages très importants que constituent la prise buccale, l'absence d'action hypotensive, le caractère minime des troubles, la possibilité d'un traitement ambulatoire dans notre cas. De plus, la conessine présente un intérêt majeur lorsque l'amibiase a résisté à une cure d'émétine pourtant normalement conduite. La plupart des malades de Lavier se trouvaient dans ce cas et cependant le succès fut la règle.

L'observation 8 de Tanguy, Robin et Raoult est également très démonstrative. La conessine fut administrée avec pleine réussite quelques jours après l'échec de l'émétine.

Ces faits démontrent que si les deux médicaments s'accumulent,

leurs toxicités ne s'ajoutent pas et que l'on peut faire suivre sans délais, d'un traitement par la conessine, une cure émétinienne partiellement ou totalement inefficace.

Conclusions

Le chlorhydrate de conessine administré *per os* s'est avéré parfaitement efficace dans notre propre observation d'hépatite amibienne. Ce fait confirme les résultats obtenus par Tanguy, Robin et Raoult et par G. Lavier et ses collaborateurs. La cure a été bien tolérée et le traitement a pu être ambulatoire.

Par son innocuité et sa commodité, la conessine l'emporte sur l'émétine, à efficacité égale sur la localisation hépatique de l'amibe.

Son intérêt est majeur en cas de résistance à l'émétine, car elle permettra la continuation ou la reprise d'une médication antiamibienne active sans qu'il soit nécessaire d'attendre l'élimination de l'émétine.

Bibliographie

1. Lavier (G.), Crosnier (R.) et Merle (P.). — Le traitement de l'amibiase par la conessine. *Soc. de Path. exot.*, 7 juillet 1948. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1948, n° 9-10.
2. Durieux (C.), Trenous (J.) et Tanguy (F.). — Essais préliminaires dans le traitement du paludisme et de l'amibiase intestinale. L'émétine sera-t-elle détrônée par la conessine ? *Méd. trop.*, janvier-février 1948.
   Tanguy (F.), Robin (Ch.) et Raoult (A.) — Nouveaux essais de traitement de la dysenterie amibienne par le chlorhydrate de conessine. *Médecine tropicale*, janvier-février 1948.
3. Majundar (A. R.). — The use of standardised preparation of total alkaloïdes of kurchi in amœbic dysentery. *Ind. Med. Gaz.*, 1930, Feb., vol. 65, n° 2, pp. 80-84.
4. Rail (G. A.). — A comparative study of the therapeutic effets of some of the drugs used in the treatment of amœbic dysentery. *The journal of tropical medicine and Hygiene*, january 1947, vol. 50, n° 1, pp. 3-12.

Discussion.

M. M. Riou. — Depuis le début de l'année, plusieurs travaux français ont fait connaître un nouveau traitement de l'amibiase en utilisant les alcaloïdes de l'*Holarrhena floribunda* et les premiers résultats rapportés sont extrêmement favorables ; tout d'abord ceux des médecins et pharmaciens chimistes du Corps de Santé colonial

qui ont poursuivi les premières recherches avec le chlorhydrate de conessine à Dakar de 1940 à 1948 : G. Durieux, J. Trenous, F. Tanguy, E. Trinquier, E. Arquié, Journe, H. Berthon, Ch. Robin et A. Raoult (*Médecine tropicale*, n° 1, 1948, p. 7-31); récemment, R. Crosnier, F. Merle, Bernier, Molinier et Tabusse (*Bull. de l'Ac. de Méd.*, nos 19 et 20, 1948, p. 336), puis G. Lavier, R. Crosnier et F. Merle (*Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, nos 7 et 8, 1948, p. 548-553) viennent d'étudier avec succès à l'hôpital du Val-de-Grâce l'action comparée du chlorhydrate et du bromhydrate de conessine, ainsi que des extraits totaux de l'*Holarrhena*, chez des amibiens pour la plupart rapatriés d'Indochine, où l'amibiase se présente comme une endémie particulièrement grave.

F. Blanc et F. Siguier ont également mentionné aux Entretiens de Bichat (14 oct. 1948) les résultats favorables qu'ils ont obtenus dans 15 cas sur 20 amibiases traitées par le chlorhydrate ou le bromhydrate de conessine.

A cette séance du 10 novembre 1948 de notre Société, G. Lavier rapporte une auto-observation de Moretti concernant une hépatite amibienne traitée avec succès par la conessine et à propos de laquelle nous avons cru devoir signaler certains inconvénients parfois observés avec les doses de conessine qui ont été préconisées jusqu'à maintenant.

·Personnellement, nous n'avons qu'une expérience très limitée de l'emploi de cet alcaloide, puisque nous n'avons traité que trois malades avec des doses quotidiennes de 0 g. 30 pour deux femmes et 0 g. 50 pour un homme; nous avons dû interrompre ces cures aux deuxième, quatrième et cinquième jours en raison des manifestations d'intolérance présentées par nos malades. Nous aurions attendu une étude plus poussée pour nous faire une opinion, mais nous avons appris qu'en dehors de nous, et surtout dans les régions tropicales, en Afrique Occidentale Française et en Cochinchine, il avait été observé des incidents sérieux dont certains sont allés jusqu'à des manifestations délirantes avec hallucinations et dédoublement de la personnalité ; nous avons eu notamment connaissance de deux auto-observations de médecins qui signalent, avec leurs troubles, leur réticence à l'égard de ce nouveau traitement.

Jusqu'à maintenant les intolérances à la conessine ont heureusement été passagères et se sont extériorisées habituellement d'une façon moins dramatique, se limitant à des tremblements et à des troubles du sommeil. Les expérimentations dont on nous a rapporté les résultats heureux avec un maximum de tolérance médicamenteuse, ont porté surtout sur de jeunes soldats rapatriés

d'Extrême-Orient après un séjour relativement court et qui étaient atteints pour la plupart d'amibiases récentes. Les intolérances ont été notées en majorité chez des malades entachés d'imprégnation éthylique, ou des amibiens chroniques avec altération de l'état général, ou plus simplement des dystoniques neurovégétatifs.

Aux doses quotidiennes actuellement préconisées de 0 g. 50 pendant les premiers jours, puis de 0 g. 40, 0 g. 30, 0 g. 20 les jours suivants, pour aboutir à un total de 5 à 6 g. en 2 semaines, la conessine paraît très active, probablement plus active que l'émétine, mais semble un traitement de l'amibiase qui n'est strictement applicable que chez des malades placés sous surveillance médicale constante et qui, dans l'état actuel de nos connaissances, ne doit être prescrit qu'avec réserve et examen médical approfondi, à l'issue du traitement, chez les malades exerçant certaines professions (pilotes d'aviation, conducteurs de transports en commun, etc.).

A côté de la conessine, nous avons utilisé les extraits totaux d'*Holarrhena* dont nous avons une plus grande expérience. Ces extraits totaux ont fait l'objet d'une étude récente de P. Lepesme (*Rev. Intern. de Bot. Appliquée et d'Agriculture Tropicale*, mars-avril 1948, p. 120-123) et ont été expérimentés dans l'amibiase par R. Crosnier et ses collaborateurs (*loc. cit., Bull. Ac. Méd.*, 1948, p. 336).

Ils sont présentés en pilules de 0 g. 052 d'extrait mou d'*Holarrhena floribunda* et en gouttes (XXX gouttes = 1 pilule) et se prescrivent à des doses inférieures à celles préconisées pour la conessine, car on n'en donne que 6 à 8 par jour pendant une semaine, 40 à 60 pilules pour une cure ; on laisse le malade au repos pendant 10 à 15 jours et on reprend une deuxième cure.

Nous avons traité ainsi 42 malades atteints d'amibiase intestinale chronique remontant à plusieurs années, qui avaient été soumis antérieurement à de nombreuses cures d'émétine et aussi 8 malades atteints d'une poussée aiguë d'amibiase intestinale dont 5 ont été soumis d'abord à une série d'injections sous-cutanées d'émétine, puis à qui nous avons fait prendre, comme traitement complémentaire, deux cures de 7 jours d'extraits totaux d'*Holarrhena*. Tous nos malades (19 hommes et 31 femmes) ont suivi un traitement ambulatoire, la plupart ayant continué à vaquer à leurs occupations. Même lorsqu'il y avait hépatite congestive concomitante (3 ans) les résultats cliniques ont été très démonstratifs et bien supérieurs à ceux que nous avions été accoutumés à observer avec les autres traitements de l'amibiase chronique en 12 ans de pratique à Hanoï. Nous ne pouvons pas encore produire des statistiques portant sur les examens coprologiques qui soient aussi

démonstratives que celles qui sont apportées pour la conessine. R. CROSNIER et ses collaborateurs ont cependant traité par les mêmes extraits totaux 19 malades ; 13 étaient atteints de dysenterie aiguë ; 9 ne présentaient plus d'amibes après deux cures d'une semaine chacune à raison de 8 pilules *pro die* ; 6 étaient des colitiques avec présence de kystes à l'examen parasitologique ; on nota la disparition complète des kystes à l'issue du traitement dans les 6 cas.

Ces premiers résultats sont très encourageants et dès maintenant nous posons la question de savoir s'il faut persévérer dans le traitement de l'amibiase avec les fortes doses de conessine qui ont été utilisées jusqu'à maintenant Certes, l'expérimentation poursuivie a été fort utile et nécessaire afin de juger de l'activité du produit en face des accidents aigus de l'amibiase. Mais n'oublions pas qu'il s'agit d'une affection chronique et, bien que nous le souhaitions vivement, nous doutons que l'on arrive avec la conessine, pas plus qu'avec l'émétine, à obtenir à coup sûr, quelles que soient les doses utilisées, une stérilisation définitive du parasitisme. Il faudra vraisemblablement recourir, comme auparavant, aux traitements de consolidation et d'entretien et c'est à ce propos que nous sommes séduits par le traitement avec les extraits totaux de l'*Holarrhena* à doses modérées. Ils sont en effet beaucoup mieux tolérés que la conessine à hautes doses, bien que provoquant parfois, chez certains sujets, surtout chez les femmes, des troubles, habituellement discrets d'ailleurs, et qui doivent, selon nous, être rapportés à deux ordres de faits :

1° *Incidents précoces.* — Ils ne sont pas dus à la toxicité des alcaloïdes mais paraissent être la résultante du conflit médicament-parasite. L'*Holarrhena floribunda*, thérapeutique amœbicide active, se comporterait alors comme le facteur de révélation de symptômes normalement observés dans l'amibiase, mais d'une façon plus discrète. C'est ainsi que pendant les deux ou trois premiers jours du traitement on note de l'asthénie, des coliques avec parfois un peu de diarrhée, des signes d'excitabilité orthosympathique avec tachycardie. A l'appui de cette interprétation personnelle, R. CROSNIER et F. MERLE signalent d'ailleurs que la conessine est beaucoup mieux tolérée par les malades après le cinquième jour du traitement.

La constatation de ces incidents précoces doit inciter non pas à interrompre le traitement, mais au contraire à le poursuivre au même rythme. Elle indiquerait tout au plus, dans le cas de sujets tout particulièrement sensibles, une posologie plus nuancée. Aussi lorsque nous avons des raisons de craindre l'apparition de ces troubles, chez les femmes notamment, chez les dystoniques neuro-

végétatifs, préférons-nous commencer la cure par des doses encore plus faibles : 3 pilules d'extraits totaux le premier jour, en augmentant d'une pilule par jour, jusqu'à la dose supportée, pour aboutir à un total optimum de 42 à 60 pilules par cure suivant le poids du sujet. Les résultats nous ont paru tout aussi favorables par cette méthode.

2° *Incidents tardifs.* — Comme la plupart des alcaloïdes, ceux de l'*Holarrhena* ont tendance, dans une certaine mesure, à s'accumuler dans l'organisme. A fortes doses et à partir du troisième ou quatrième jour du traitement, ils provoquent des signes d'intolérance dont certains sont analogues à ceux observés avec la belladone, caractérisés par une diminution des sécrétions salivaires avec sécheresse et amertume de la bouche et du pharynx, parésie de l'accommodation avec mydriase, légère excitation psychique, tachycardie, tremblements surtout intentionnels du type parkinsonnien, insomnie, prurit, troubles peu marqués d'ailleurs et passagers avec les alcaloïdes totaux, mais qui, à doses plus fortes, comme on les prescrit avec la conessine, peuvent se manifester avec des symptômes plus sérieux analogues à ceux observés dans l'intoxication par les solanées et pouvant aller jusqu'aux paresthésies et au délire toxique.

Les alcaloïdes de l'*Holarrhena* et surtout, croyons-nous, la conessine, semblent agir comme des parasympathicolytiques et certains des symptômes comme l'accélération cardiaque et la mydriase, l'insomnie, sont manifestes de la libération de l'action orthosympathicomimétique.

Ces troubles sont notés avec prédominance chez les amphotoniques plus ou moins équilibrés que sont fréquemment les sujets atteints de côlite amibienne, avec à la fois hypervagotonie et hypersympathicotonie. Les trop fortes doses de conessine déséquilibrent ces malades d'une façon parfois inquiétante, tandis que les extraits totaux à doses modérées, même en produisant quelques manifestations d'hypovagotonie, ont souvent, au contraire, un effet bienfaisant en stimulant l'orthosympathique. Plusieurs de nos malades chroniques ont ainsi éprouvé, après quelques jours de traitement, une sensation de bien-être physique, de stimulation de leurs facultés intellectuelles qu'ils n'avaient plus éprouvée depuis des années, exactement comme s'ils avaient absorbé du sulfate de phényl-amino-propane.

Nous avons insisté sur cette pathogénie d'action afin d'expliquer notre préférence pour des doses moyennes. Nous pensons même que les alcaloïdes de l'*Holarrhena* en raison de leurs propriétés parasympathicolytiques, sont susceptibles d'applications thérapeutiques étendues en dehors de l'amibiase.

Quoi qu'il en soit, dans l'état actuel de nos connaissances, nous sommes persuadé que la conessine aux doses de 0 g. 50 *pro die* doit être réservée aux traitements d'attaque des formes aiguës de l'amibiase, avec hospitalisation nécessaire des malades tandis que les extraits totaux prescrits à doses modérées, bien qu'actifs également dans les formes aiguës, semblent constituer un procédé très séduisant pour les cures de complément, d'entretien et de consolidation, afin d'empêcher le passage à la chronicité de la maladie et être aussi un procédé de choix pour traiter d'emblée l'amibiase chronique avérée.

L'avenir nous dira si la répétition des cures ne présente pas, comme avec l'émétine, certains inconvénients.

En insistant, dans cette note, sur les inconvénients de ce nouveau traitement de l'amibiase, notre intention n'est pas de le dénigrer, bien au contraire ; car nous sommes formellement convaincu de son efficacité. A cause de cela justement, nous suggérons une posologie moins élevée qui, tout en restant efficace, soit plus adaptée à la tolérance des malades, afin que cette nouvelle thérapeutique, si riche de promesses, ne soit pas discréditée par les réactions, violentes parfois, observées chez certains malades.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 2e TRIMESTRE, No D'ORDRE 904, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31 0566), LAVAL, No 1050. — 5-1949.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

(Séance du 13 avril 1949)

M. J. TISSEUIL. — Je viens de prendre connaissance de la note *à propos du procès-verbal* (séance du 12 mai 1948) de M. R. CHAUSSINAND. Je prends personnellement la responsabilité de la communication que j'ai publiée dans les bulletins de la *Société de Pathologie exotique* (1948, t. XLI, p. 649) « *sur trois cas d'inoculations positives de la lèpre humaine au rat d'elevage* », et je ne requiers pas la caution du Laboratoire de la Lèpre de l'Institut Pasteur de Paris.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

DUBOIS (A.) et VAN DEN BERGHE (L.). — *Les maladies des pays chauds*, Desoer, Liège, 1948 (Présenté par R. DESCHIENS).

INFORMATION

Enquêtes conjuguées d'Entomologie médicale et de Mammalogie appliquées à la Pathologie, l'Hygiène et les Techniques d'assainissement, principalement dans les régions chaudes.

Les contacts sont constants entre études d'Entomologie médicale et Mammalogie. C'est une des formes de l'extension des applications de la Zoologie aux diverses branches de la science médicale : Pathologie expérimentale, Pathologie comparée, Hygiène... et aussi des applications aux Techniques d'assainissement.

Cette considération, de caractère général, nous a déterminé à conjuguer nos efforts, dans le sens d'une réalisation pratique de la coopération entre deux disciplines de Zoologie.

La Systématique des mammifères intéressant Médecine et Hygiène doit être revisée, non seulement quant à des déterminations spécifiques certaines, mais dans le sens de la Systématique rénovée, envisageant distinction des sous-espèces, races géographiques — ces catégories correspondant souvent à une réaction différentielle entre sous-espèces, races, vis-à-vis des facteurs pathologiques — précisions indispensables pour toute recherche de Pathologie expérimentale.

Le Mammalogiste n'a pas à expérimenter sur la réceptivité, l'immunité des espèces ou races qu'il classe selon des déterminations précises. Il doit, en plus de son œuvre de Systématique, colliger tout ce qui concerne la Bioécologie de chaque type visé.

Comme cette Bioécologie doit être intégrale, à l'étude Mammalogique se rattache l'étude Zoologique des parasites des Mammifères visés, celle des commensaux des nids et terriers — dont nombre sont réservoirs et véhicules de germes pathogènes, inoculateurs à l'homme ou aux animaux.

Les Biocénoses centrées sur les Mammifères doivent être minutieusement étudiées.

Il est inutile d'insister ici sur l'intérêt fondamental que peut présenter cette documentation, non seulement pour la pathologie, l'hygiène, mais aussi pour l'orientation, et la pratique des techniques sanitaires de désinsectisation, de préservation vis-à-vis de la colonisation des habitations, par micromammifères : réservoirs et disséminateurs de germes infectieux.

Il s'agit d'une œuvre de longue haleine, à laquelle il faudrait

attacher des jeunes. Il faut d'abord former des collections d'études, non constituées jusqu'à présent.

C'est la raison pour laquelle il est suggéré que : la Société de Pathologie exotique invite ses membres (chacun dans la région où s'exerce son activité) à recueillir — suivant indications à leur fournir — les Mammifères (spécialement Micromammifères) les faunules qui leur sont satellites : Exo et Endoparasites, commensaux des nids et terriers — et à diriger leurs récoltes sur un Centre d'études.

Ce Centre serait, à l'Institut Pasteur, le laboratoire du professeur ROUBAUD.

Sans négliger la France métropolitaine, les études s'attacheraient particulièrement aux faunules des régions de la France d'Outre-mer.

Les collections constituées par les envois successifs seraient étudiées, de préférence, par raison de méthode, en ordre géographique à adopter.

L'effort porterait, en premier lieu, sur l'Afrique du Nord et s'entendrait progressivement aux divers pays de la France d'Outre-mer.

Les Instituts Pasteur sont particulièrement indiqués pour la récolte et la centralisation régionales.

La suggestion de participation à l'enquête permanente ci-dessus définie est soumise au jugement de nos collègues de la Société de Pathologie exotique.

E. ROUBAUD et H. HEIM DE BALSAC.

La Société de Pathologie exotique, dans sa séance du 8 décembre 1948, a accepté la suggestion de MM. E. ROUBAUD *et* H. HEIM DE BALSAC *et le service du Professeur* E. ROUBAUD *à l'Institut Pasteur, a été désigné comme centre d'enquêtes conjuguées d'Entomologie médicale et de Mammalogie appliquées à la Pathologie exotique.*

ADDENDUM

Ajouter à la liste des Membres de la *Société de Pathologie exotique* au 1er janvier 1949 :

Ancien Président : E. ROUBAUD (1936-1945),

Membre Titulaire-Honoraire : E. QUEMENER, Méd. Gén. T. C., 28, rue Duret, Brest (Finistère), 1930.

COMMUNICATIONS

TENSION SUPERFICIELLE ET ORIENTATION DES BACILLES DE HANSEN ET DE STÉFANSKY

Par J. TISSEUIL (*)

Ces deux bacilles sont strictement intracellulaires et sont les commensaux obligatoires des cellules du mésenchyme. Malgré cette affinité pour un même tissu, commun, ils provoquent chacun une maladie qui n'atteint, d'après ce que nous savons actuellement, pour le premier, que l'espèce humaine, et, pour le second, que les rongeurs, omnivores, que sont les rats. Dans les laboratoires, l'infection à bacilles de HANSEN n'a pu être transmise avec régularité à une espèce animale quelconque ; celle à bacilles de STÉFANSKY se passe en série au rat d'élevage, à la souris au hamster.

Bien qu'ils soient les parasites d'un même tissu, ces bacilles n'en sont pas moins, l'un et l'autre, spécifiques d'une espèce différente sans paraître, l'un ou l'autre, quelque peu pathogène pour l'autre espèce.

A cette spécificité, correspond un groupement différent dans leurs cellules hôtes. Les bacilles de HANSEN sont en grande partie disposés les uns contre les autres, en paquets de cigares, suivant l'expression classique, enrobés dans une masse glutineuse transparente, incolorable, et très résistante. C'est à cet ensemble de bacilles entourés de leur glée que E. MARCHOUX a donné le nom de « globies », véritable masse zoogléïque.

Au contraire, les bacilles de STÉFANSKY n'offrent aucun ordre systématique à l'intérieur des cellules ; ils sont enchevêtrés les uns dans les autres, comme des « paquets d'épingles » jetés au hasard ; ils sont nus au contact du protoplasma.

Ce groupement des bacilles de HANSEN en « paquets de cigares » et des bacilles de STÉFANSKY en « paquets d'épingles » ne paraît pas tenir à une propriété du bacille. En effet, il n'est pas possible actuellement de différencier un bacille isolé de l'un d'un bacille isolé de l'autre. Dans les milieux liquides, s'ils ont été lavés plusieurs fois à grande vitesse, ils se disposent en parallèle et en torsade, après un séjour à 37°.

Chez le rat lépreux, dans les séquelles de plusieurs injections

(*) Séance du 9 mars 1949.

sous-cutanées, d'un côté de lépromine humaine, de l'autre de suspension de lépromes murins, stérilisées par la chaleur, les bacilles retrouvés, après quelques mois, peu nombreux, sont pour le bacille de HANSEN comme pour le bacille de STÉFANSKY isolés les uns des autres et disposés en parallèle dans la nappe des frottis.

Le groupement paraît lié à ce que l'un est enrobé dans l'intérieur des cellules dans un milieu qui lui appartient la glée et que l'autre s'y trouve nu.

La glée est un milieu homogène, le protoplasma un milieu hétérogène. La glée à un volume réduit et sa surface vient au contact des bacilles ; la surface des cellules est beaucoup trop éloignée pour avoir une action, pas plus que leur protoplasma hétérogène, sur les bacilles de STÉFANSKY. La disposition des bacilles dans les cellules parasitées paraît tenir à ce que le bacille de HANSEN est contenu dans un milieu homogène qui lui appartient et que le bacille de STÉFANSKY est nu dans un milieu hétérogène.

La glée, milieu homogène, est contenue dans le protoplasma, milieu de densité différente ; aussi, prend-elle le plus petit volume et sa surface est-elle arrondie comme une goutte d'eau dans l'huile ou une goutte d'huile dans de l'eau, suivant les lois de la tension superficielle.

Dans la lèpre humaine, les bacilles semblent subir cette force de la tension superficielle et s'accolent les uns aux autres par leur grand côté suivant leur plus grande surface pour tenir le plus petit volume possible.

Hors de l'organisme, dans les frottis de léprome et de mucus nasal, les bacilles de HANSEN conservent pour la plupart, leur groupement, même en dehors des cellules. Cette adhésion des bacilles entre eux est assez résistante, plus d'ailleurs dans le mucus nasal que dans les frottis de léprome où se voient de nombreux bacilles isolés ou en petits amas. Cependant, dans les lésions jeunes de la peau, les bacilles ne présentent pas des groupements, aussi gros et aussi compacts que dans les vieilles lésions. Il semble qu'avec le vieillissement de la maladie, les globies deviennent plus grosses et plus serrées.

La glée qui contient les bacilles de HANSEN subirait les lois de la tension superficielle à l'intérieur des cellules parce que leur protoplasma est de densité différente ; les bacilles de HANSEN dans l'intérieur de cette glée qui les englobe, s'orientent en groupe parallèle, suivant cette même action de la tension superficielle.

Au contraire, les bacilles de STÉFANSKY seraient nus dans le protoplasma cellulaire qui étant hétérogène ne peut avoir d'action physique sur ces bacilles qui se groupent au hasard, en paquet d'épingles.

LA MISE EN ÉVIDENCE PRÉCOCE DU TRÉPONÈME EST-ELLE POSSIBLE DANS UN CHANCRE MIXTE ?

Par R. PANTHIER (*)

Pendant un séjour à l'Institut Pasteur de Saïgon, au cours duquel nous avons pratiqué de nombreux examens de chancres vénériens, nous avons constaté, dans la semaine qui suivit quelques jours de fête, un accroissement notable des maladies vénériennes. Le nombre des chancres syphilitiques n'était pas supérieur à celui qu'on observait habituellement, mais le nombre des chancres mous avait presque doublé et le nombre des chancres mixtes augmenta d'une façon inhabituelle.

Nous pratiquions la technique d'examen rigoureuse et précise que nous enseigna le Docteur VEYRE (**). Le chancre est très soigneusement détergé à la compresse sèche, et deux prélèvements sont systématiquement effectués à l'aide d'une pipette Pasteur effilée et légèrement recourbée, l'un pour la recherche du bacille de DUCREY, et l'autre pour la recherche du tréponème.

Recherche du bacille de DUCREY. — On racle sous les bords du chancre. Le pus monté dans la pipette est rejeté sur une lame, puis étalé. Le frottis séché et fixé est coloré par une variante de la coloration de PICK et JACOBSON, ou plus simplement par la technique de MILIAN au ZIEHL dilué au 1/4. L'essentiel est de pratiquer une coloration prolongée ; si le prélèvement est bien effectué, le chancre bien détergé, on ne doit pas trouver d'autre germe que du bacille de DUCREY facilement reconnaissable.

Recherche du tréponème. — Après avoir attendu quelques instants après le premier prélèvement pour laisser sourdre spontanément la sérosité du fond du chancre, on prélève par capillarité cette sérosité, et après l'avoir rejetée sur une lame, on fait l'examen immédiatement à l'ultramicroscope. La sérosité ne doit contenir que quelques globules rouges qui aident la mise au point. Si l'on trouve des spirilles, le chancre n'a pas été suffisamment nettoyé. Les tréponèmes sont aisés à reconnaître.

Devant cet accroissement notable des chancres mixtes, parallèle à l'augmentation des chancres mous, nous nous demandons s'il n'est pas possible, en pratiquant systématiquement une technique rigoureuse, de mettre en évidence le tréponème, lorsqu'il est associé au bacille de DUCREY qui crée une lésion locale précoce, avant le délai de 21 jours classiquement admis.

(Institut Pasteur).

(*) Séance du 8 décembre 1948.

(**) Nous remercions très vivement le docteur VEYRE de nous avoir initié à cette partie importante de la pathologie tropicale.

AU SUJET DE *SPIROCHÆTA MICROTI* RAFYI, 1946.

Par L. P. DELPY (*)

Il a été présenté à la Société, au cours de la séance du 11 février 1948 (1) un travail de M. ROUSSELOT et de Mme S. DUVOLON-RAFIN, relatif à une souche de *Spirochæta microti* Rafyi, 1946, isolée en Iran de *Tatera indica*.

La souche en question ayant été isolée à l'Institut d'Hessarak au cours d'un stage que M. ROUSSELOT y a effectué, et les conclusions des auteurs laissant planer un doute sur son identité, il me paraît utile d'apporter les précisions suivantes.

S. microti a été trouvé par mon collaborateur A. RAFYI (3) en 1941, dans le sang d'un *Microtus* de la région d'Hessarak. La détermination spécifique du rongeur fut impossible à l'époque car les communications entre l'Iran et l'étranger restèrent très difficiles pendant toute la guerre. A. RAFYI (avec mon plein accord) désigna ce campagnol par le nom *Microtus* sp. et le spirochète par le nom *Spirochæta microti*. Nous pouvons préciser maintenant qu'il s'agissait vraisemblablement de *Microtus mystacinus* Filippi. Cette détermination est due au regretté professeur RODE, d'après des spécimens capturés aux environs d'Hessarak par notre ami M. BALTAZARD, Directeur de l'Institut Pasteur de l'Iran.

Le fait que ROUSSELOT n'a pas vu de *Microtus*, en 1946, lors de son séjour dans notre Institut, ne l'autorise évidemment pas à conclure que le rongeur déterminé *Microtus* sp. en 1941, et qui n'a pas été conservé, était un hamster. L'inventaire des rongeurs de l'Iran est loin d'être complet, et le travail de ROUSSELOT « Les Rongeurs de la région de Téhéran » publié dans nos *Archives* (2), ne porte que sur les espèces capturées à son intention dans les environs immédiats de l'Institut d'Hessarak. La prospection entreprise par BALTAZARD a, dès maintenant, révélé l'existence d'autres espèces, et confirmé, comme il a été dit plus haut, l'existence de représentants du genre *Microtus*.

En ce qui concerne le spirochète isolé par M. ROUSSELOT, à l'Institut d'Hessarak, du sang de *Tatera indica*, il n'est pas douteux qu'il appartienne à l'espèce *S. microti*.

Mon collaborateur R. MAGHAMI a constaté au cours des deux dernières années (recherches inédites) que 35 o/o des *Tatera* capturés dans notre région, sont infectés.

(*) Séance du 12 janvier 1949.

Le taux d'infection est plus grand encore chez les mérions (40,4 o/o), tandis qu'il n'est que de 14,8 o/o chez les hamsters, et inférieur à 12 o/o chez les autres rongeurs (*Nesokia, Mus, Microtus*).

Les nombreuses souches isolées tant à l'Institut d'Hessarak par R. Maghami, qu'à l'Institut Pasteur de l'Iran, présentent les caractères essentiels de *S. microti*, qui se retrouvent d'ailleurs dans la souche que M. Rousselot a rapportée et étudiée à Paris.

Quant à l'identification de *S. microti* à *S. duttoni* ou à d'autres espèces des rongeurs sauvages, elle ne constitue qu'un cas particulier de la systématique des spirochètes, qui a d'ailleurs été discuté ici-même, avec pertinence, par Baltazard, Bahmanyar et Mofodi (4).

Dans son travail de 1946, A. Rafyi n'a pas abordé cet aspect de la question, et a eu soin de préciser qu'en proposant le nom spécifique *S. microti*, il entendait seulement distinguer ce spirochète des autres types, identifiés en Iran, à savoir : *S. persica* (5) et *S. recurrentis*.

Institut d'état des sérums et vaccins. Hessarak. Iran.

Bibliographie

(1) Rousselot (R.) et Duvolon-Rafin. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 458.
(2) Rousselot (R.). — *Arch. Inst. Hessarak*, 1947, fasc. 5, 62.
(3) Rafyi (A.). — *Arch. Inst. Hessarak*, 1946, fasc. 4, 49 ; et *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, **40**, 149.
(4) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.) et Mofidi (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 141.
(5) Delpy (L. P.) et Rafyi (A.). — *Annales de Paras.*, 1939, **17**, 45.

LA TRICHOMONOSE VAGINALE

Par O. JIROVEC et R. PETER (*)

Nous résumons, dans cette note, les résultats de dix années d'observations sur la biologie, la pathogénité, l'épidémiologie et la chimiothérapie de l'infection causée par le flagellé *Trichomonas vaginalis*. Il y a concordance entre nos constatations et celles des chercheurs américains, travaillant indépendamment sur la même question (1).

Il est certain que *Trichomonas vaginalis* constitue une espèce

(*) Séance du 12 mai 1948.

bien distincte, vivant uniquement dans le système urogénital de la femme, plus rarement dans celui de l'homme, et est distincte des trichomonadines buccales et intestinales et des espèces parasites des animaux. Morphologiquement, *T. vaginalis* est reconnaissable à sa taille (20-30 µ), ses quatre flagellés et une courte membrane ondulante, dont l'extrémité est liée à la base du flagellé par une fibrille bien visible. Pour le diagnostic et l'étude, la meilleure coloration est celle de Giemsa après fixation à l'alcool méthylique ou, mieux encore, les vapeurs d'acide osmique. La méthode de Gram ne se prête pas du tout à l'étude des trichomonadines. Pour la culture, le milieu qui nous a satisfait le plus est le bouillon sérique à 10 o/o, au pH de 6-6,5, additionné de 0,1 o/o de maltose et de 300-500 unités de pénicilline par centimètre cube de milieu. Nous ensemençons avec l'anse ou mieux avec un tampon d'ouate et conservons les tubes à 37° C. Nous contrôlons après 3 jours. Après quelques passages au bouillon sérique additionné de pénicilline, les cultures sont débarrassées des bactéries ; elles restent en vie jusqu'à 14 jours. *Trichomonas vaginalis* se trouve chez environ 30 à 40 o/o des femmes fréquentant les consultations du gynécologue et chez 50 o/o et plus des femmes allant voir le vénérologue, en Tchécoslovaquie. Sur 100 « flueurs », 40 à 60 sont trichomonadiennes, seulement 20 gonorrhéiques, 5 à 10 causées par des mycoses vaginales, le reste étant constitué par des « flueurs » d'origine bactériennes. Les trichomonoses se limitent généralement aux femmes vivant une vie sexuelle active. Nous avons montré que les flagellés ne vivent pas dans les organes génitaux des enfants. C'est seulement chez des nouveau-nés, peu de temps après la naissance, lorsqu'ils se trouvent encore sous l'influence des hormones folliculaires maternels, au moment de la crise dite des nouveau-nés que nous avons trouvé des trichomonades dans quelques rares cas. Les nourrissons s'infectent à partir de leurs mères ou bien pendant l'accouchement, ou bien après, de façon non-sexuelle, bien entendu. Ce n'est qu'au début de la puberté, c'est-à-dire à partir de 12 ans environ, que les trichomonades trouvent des conditions favorables pour s'installer, peut-être par une glycogénisation de l'épithélium vaginal sous l'influence des hormones folliculaires. En ce qui concerne les jeunes filles, avec un système génital virginal, les infections sont rares ; cependant, pendant 7 années, nous avons trouvé environ 60 vierges infectées parmi les sujets de l'*ambulatorium* de gynécologie enfantine de Prague. Dès que la vie sexuelle débute, le pourcentage d'infections augmente rapidement pour atteindre son maximum entre 20 et 40 ans.

La transmission des trichomonades dépend de leurs propriétés biologiques. Nos propres recherches ainsi que des travaux étran-

gers confirment que les trichomonades vaginales ne forment pas des kystes. Ce sont des organismes très peu résistants envers les facteurs extérieurs, ne supportant pas le dessèchement et périssant rapidement en dehors du milieu vaginal ; l'eau ordinaire les tue en 30 à 40 minutes, au plus tard, ils restent en vie dans l'urine diluée pendant 24 heures.

La source principale de l'infection paraît être l'acte sexuel, l'homme servant ici de transmetteur, en général sans présenter lui-même les signes d'une maladie (on connaît un grand nombre de cas où les trichomonades se présentent dans le système urogénital de l'homme sans être accompagnés de symptômes cliniques) plus rarement accompagnés d'inflammations de l'urèthre.

L'infection peut évidemment se produire aussi par des voies non-sexuelles, par exemple dans les cabinets d'aisance, par le linge de corps, les maillots de bain, les ustensiles de toilette, etc..., à condition que la sécrétion vaginale contenant les trichomonades soit transmise très rapidement, et sans intermédiaire, car les trichomonades ne résistent que très peu de temps en dehors de l'organisme humain. De cette manière, nous nous expliquons les très rares infections trichomonadiennes chez les enfants, les vierges et les femmes, chez lesquelles une infection par la voie sexuelle est impossible. Il semble que l'infection par les bains doive être exclue car l'eau détruit les trichomonades très rapidement.

Les *symptômes cliniques* de la trichomonose sont les suivants quelques jours après l'infection, acquise en général par la voie sexuelle, une quantité plus ou moins grande de Trichomonades se montre dans les sécrétions vaginales, en même temps le nombre des leucocytes y augmente considérablement. Les cellules épithéliales diminuent rapidement dans les sécrétions, le lactobacille de DOEDERLEIN plus lentement, et d'autres bactéries apparaissent (1er stade de l'infestation). Dans les jours suivants (2e stade de l'infestation) le nombre des Trichomonas augmente rapidement et nous trouvons dans les frottis vaginaux, pour un grossissement de 1.000 diamètres, de 5 à 10 trichromonades par champ ; les leucocytes peuvent diminuer légèrement, tandis que la flore bactérienne s'intensifie ; celle-ci se compose alors surtout de bâtonnets gram-négatifs et de coques pyogènes gram-positifs. A ce stade qui correspond à l'acmé de l'infestation la « flueur » est très liquide, de couleur jaunâtre ou verdâtre, parfois blanchâtre, d'une odeur douceâtre putride. Un enduit crémeux remplit chaque fente et fissure de la muqueuse vaginale la couvrant, entourant les aspérités cuticulaires n'épargnant ni le méat, ni les orifices de SKEEN, ni les orifices des glandes vestibulaires ; il atteint même le clitoris. Dans les cas passant à l'état chronique, un *colpitis granularis* et des condylomes ne sont pas rares. La muqueuse vaginale est œdéma-

tiée, et suppure ; elle est fragile et saigne facilement. La sécrétion est abondante, brûlante ; elle s'écoule abondamment. Cet état peut durer quelques semaines, mais aussi des mois. Parfois, la sensibilité de la muqueuse irritée à l'entrée du vagin rend le contact sexuel douloureux et pénible. Après un temps plus ou moins long, les symptômes peuvent s'atténuer et la maladie passe à l'état chronique, pouvant durer des années. La quantité de la sécrétion diminue, les trichomonas et leucocytes sont moins nombreux, les épithéliales augmentent, mais la flore primitive persiste. La sécrétion perd son caractère purulent, devient plus crémeuse. Cet état chronique peut prendre *un caractère latent*. La sécrétion vaginale présente un aspect presque normal et les trichomonas ne peuvent être décelés que par la culture.

La thérapie de la trichomonose vaginale demande beaucoup de patience aussi bien du côté du médecin que de celui de la malade. Bien que les flagellés soient très peu résistants et que l'eau ordinaire les tue dans les 30 à 40 minutes, ils trouvent, dans les plis de la muqueuse, des abris dans lesquelles les antiseptiques ne pénètrent que difficilement. Pour ces raisons, les simples lavages au sublimé 1/2.000 par exemple, sont le plus souvent pas inefficaces. Les moyens simplement bactéricides ou bactériostatiques (sulfonamides, pénicilline), n'ont pas d'action directe sur les trichomonades. Les médications agissant sur les trichomonades (préparations arséniques ou iodo-quinoléiques) éliminent bien les flagellés mais n'atteignent pas les bactéries pyogènes associées et ne guérissent généralement pas la vaginite. Aussi utilisons-nous une thérapeutique combinée, associant un composé bactéricide ou bactériostatique (sulfonamide) et un composé trichomonocide (carbarson), ainsi qu'un composé mycocide (acide borique) ; nous y ajoutons du lactose, aliment favorable au lactobacille élément utile. La médication combinée nous a permis dans plusieurs centaines de cas, par une thérapie de 2 à 3 mois (application locale 3 fois par semaine) de guérir définitivement 82 o/o de nos malades. Chez 10 o/o, il fallait continuer la thérapie pendant plusieurs mois encore avant d'arriver à des résultats durables. Chez 8 o/o, des sujets il y eut des récidives dans les 6 mois, qui obligèrent à reprendre le traitement.

(*Institut de Parasitologie et Polyclinique de l'Université Charles IV, Prague*).

BIBLIOGRAPHIE

(1) RUB-TRUSSEL (R.). — *Trichomonas vaginalis* and *trichomoniasis*, 1947, Springfield. Ill. (U. S. A.).

RESULTATS ÉLOIGNÉS DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DU SOMMEIL A LA PÉRIODE LYMPHATICO-SANGUINE PAR LA PENTAMIDINE ADMINISTREE PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE

Par J. CECCALDI, A. PELLISSIER et H. ARNOULT (*)

Première note :

Malades traités par dix injections de 2 mg./kg. chacune.

Les 21 malades faisant l'objet de cette note ont été traités à l'Institut Pasteur fin 1945 et début 1946 (**) ; ils ont reçu chaque jour, dix jours durant, une injection intraveineuse de Pentamidine, en solution au 1/100 dans de l'eau distillée, à raison de 2 mg./kg. avec dose maximum de 100 mg. en 1 seule injection.

Il a été injecté dans les cas extrêmes, au total, 450 mg. de Pentamidine pour le plus jeune de nos malades et 1000 mg. dans les cas d'adultes pesant au moins 50 kg. Des contrôles sanguin et lymphatique ont été pratiqués chez tous au cours du traitement puis à la fin de la médication et leur premier examen de fin de traitement avec contrôle du liquide céphalo-rachidien se situe de 1 mois à 45 jours après la fin de la cure.

Nous résumons pour chacun de ces malades les observations qu'il nous a été donné de faire et avons adopté pour la commodité de la rédaction les abréviations suivantes :

Gl = suc ganglionnaire ; Sg = sang ; G = réaction de Gaté.

Pst = Ponction sternale ; Hem = hémoculture ; L. C.-R. = formule du liquide céphalo-rachidien.

Observations

Som... K... F. 4.383 (***). F. 35 ans, dépistage 19-11-45 : Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; L. C.-R. = 4-0,25-OT.

Contrôle après traitement 7-1-46 : Sg = OT ; Hem = OT ; L. C.-R. = 2-0,25-OT.

Dernier contrôle 1-11-48 : 51 kg. 700 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Durée de l'observation 2 ans 11 mois 11 jours.

(*) Séance du 9 fevrier 1949.

(**) E. Trinquier et H. Arnoult, Premiers résultats obtenus avec la Pentamidine dans le traitement de la maladie du sommeil en A. E. F. *Bull. Soc. Path. Ex.*, t. 40, n° 9-10, 1947, p. 388 à 400.

(***) Ces numéros sont ceux du Fichier de l'Institut Pasteur Brazzaville.

Kouk... F. 4.392. G. 12 ans, dépistage 15-12-45 : Gl = + T; Sg = + T ; Pst = + T ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 15-2-46 : Sg = OT ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Dernier contrôle 25-8-47 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 17-0,25-OT, est alors traité à la Tryparsamide avec de bons résultats qui se maintiennent depuis 9 mois.
Délai après lequel l'évolution est constatée : 1 an 6 mois et 10 jours.

M. Pol... F. 4.394. F. 9 ans, dépistage 18-12-45 : Gl = + T ; Sg = + T ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 1-2-46 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Dernier contrôle 30-3-48 : Gl = OT ; Sg = OT ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Observation : 2 ans et 3 mois.

Komb... F. 4.396. H. 26 ans, dépistage 19-12-45 : Gl = + T ; Sg. = + T ; Pst = + T ; G =; + 10' ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Premier contrôle après traitement 1-2-46 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,26-OT
Dernier contrôle 14-6-48 : Sg = OT ; G = O ; L. C. R. = 1-0,22-OT.
Observation 2 ans, 5 mois, et 14 jours.

N'Gb .. F. 4.397. H. 27 ans, dépistage 20-12-45 : Gl = + T ; Sg = + T ; Pst = + T ; G = 10' ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Premier contrôle après traitement 18-2-46 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Dernier contrôle 12-11-48 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 7-0,25-OT.
Observation 2 ans, 10 mois, 22 jours.

Louf... F. 4.39). G. 16 ans, dépistage 20 12-45 : Gl et Sg = + T ; Pst = + T ; L. C.-R. = 3 0,22-OT.
Premier contrôle après traitement 18-2-46 : Sg et Gl = OT ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.
Dernier contrôle 2 7-48 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,22-OT.
Observation 2 ans, 6 mois, 2 jours.

N'Kod... F. 4.411. G. 15 ans, dépistage 17-1-46 : 33 kg. 800 ; Gl = + T ; Sg = OT ; Pst = + T ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,22-OT.
Premier contrôle après traitement 11-3-46 : 34 kg. 200 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,18-OT.
Dernier contrôle 24-11-47 : 47 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0, 20-OT.
Observation 1 an et 10 mois.

Miak... F. 4.413. F. 34 ans. dépistage 21-1-46 : 46 kg. 250 ; Gl = + T ; Pst = + T ; Sg = + T ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Premier contrôle après traitement 4-3-46 : Poids 47 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,22-OT.
Nouveau contrôle 4-4-47 : 44 kg. 500 ; Sg = OT ; G = O ; L. C -R. = 101-0,35 OT est traité à la Tryparsamide avec de bons résultats qui se maintiennent après 1 an d'observation.
Délai au bout duquel l'évolution a été constatée = 13 mois.

Mak...F. 4.414. F. 25 ans, dépistage 21-1-46 : 46 kg. 950 ; Gl = + T ; Sg = OT ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Premier contrôle après traitement 8-3-46 : 46 kg. 700 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Dernier contrôle 22-6-47 : 47 kg. 800 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,25-OT.
Observation : 1 an, 4 mois, 2 jours.

Miab... F. 4 416. F. 28 ans, dépistage 21-1-46 : Poids 41 kg. 800 ; Gl = + T ; Sg = OT ; Pst = + T ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 11-3-46 : 41 kg. 900 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20 OT.
Dernier contrôle 9-4-48 : 42 kg. 300 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20 OT.
Observation 2 ans et 2 mois.

N'Doulou... F. 4 417. F. 23 ans, dépistage 23-1-46 : 53 kg. 150 ; Gl = + T ; Sg = + T ; Pst = OT ; Hem = O ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Premier contrôle après traitement 8-3-46 : 51 kg. 700 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Dernier contrôle 24-5-47 : 55 kg. 800 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 20-0,40-OT.
Traité Tryparsamide et disparue en cours de traitement.
Délai au bout duquel l'évolution a été constatée : 1 an, 2 mois, 16 jours.

Okandz... F. 4.434. G. 17 ans, dépistage 26-2-46 : 44 kg 450 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = + 10' ; Pst = + t ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 22-4-46 : 43 kg. 600 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 5-0,18-OT.
Dernier contrôle 13-9-48 : 54 kg. 900 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Observation 2 ans et 6 mois.

Lesseb... F. 4.451. F. 28 ans, dépistage 18-3-46 : 45 kg. 600 ; Gl = OT ; Sg = + T ; G = + 5' ; Pst = OT ; Hem = O ; L. C.-R. = 5 0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 3-5-46 : 46 kg. 600 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.
Dernier contrôle après traitement 12-7-48 : 48 kg. 800 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Observation 2 ans 3 mois et 12 jours.

N'Tsick.. F. 4.453. H. 25 ans, dépistage 21-3-46 : 50 kg. 700 ; Gl = + T ; Sg = OT ; G = + 5' ; L. C.-R. = 1-0.25-OT.
Premier contrôle après traitement 10-5-46 : 50 kg. 500 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,22-OT.
Dernier contrôle 2-7-47 : 56 kg. 100 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Observation 1 an et 3 mois.

N Zoumb .. F. 4.455. H. 37 ans, dépistage 22-3-46 : 63 kg. 700 ; Gl = + T ; Sg = OT ; G = O ; Pst = OT ; L. C.-R = 2-0,24-OT.
Premier contrôle après traitement 4-5-46 : Sg = OT ; G = O ; PL non faite.
Nouveau contrôle 29-8-46 : 67 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C -R. = 16-0,25-OT.
Traité à la tryparsamide et revu après 3 mois de repos.
La ponction lombaire donnait encore L. C.-R. = 76-0,44-OT.
Délai après lequel l'évolution a été constatée 3 mois 25 jours.

Filakem... F. 4.461. G. 13 ans, dépistage 29-3-46 : 35 kg. 700 ; Gl = + T ; Sg = OT ; Pst = OT ; G = O ; L. C.-R. = 4-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 27-5-46 : 36 kg. 300 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.
Dernier contrôle après traitement 11-7-47 : 41 kg. 300 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Observation 1 an et 3 mois.

MASSAMB... F. 4.469. G. 10 ans, dépistage 11-4-46 : 31 kg. 800 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; Pst = OT ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 3-6-46 : 33 kg. 450 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,18-OT.
Dernier contrôle 13-12-48 : 44 kg. 850 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.
Observation 2 ans 8 mois.

OUMB .. F. 4.478. F. 35 ans, dépistage 14-4-46 : 41 kg. ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 14-6-46 : 41 kg. 750 ; Sg = OT ; G = O ; L. C. R. = 0-0,20-OT.
Dernier contrôle 6-8-48 : 43 kg ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. 1-0,22-OT.
Observation 2 ans 3 mois 13 jours.

MASSENG... F. 4.480. G. 12 ans, dépistage 14-4-46 : 28 kg. 300 ; Gl = + T ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 5-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 14-6-48 : 28 kg. ; Sg = OT ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Dernier contrôle 13-9-48 : 33 kg. 600 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,22-OT.
Observation 2 ans 4 mois 11 jours.

MASSAMB... F. 4.481. H. 35 ans, dépistage 14-4-46 : 47 kg. 900 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,18-OT.
Premier contrôle après traitement 3-6-46 : 49 kg. 400 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,22-OT.
Dernier contrôle 8-3-48 : 48 kg. 900 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,18-OT.
Observation 23 mois.

TAMBK... F. 4.482. F. 11 ans, dépistage 14-4-46 : 24 kg. 450 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Premier contrôle après traitement 14-6-46 : 24 kg. 200 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Dernier contrôle 24-2-47 : 27 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 5-0,20-OT
Observation 9 mois 20 jours.

Ces malades ont été suivis durant des délais qui, pour plus de la moitié d'entre eux, atteignent deux ans et demi ; ils sont de 2 ans 11 mois 11 jours pour le malade F. 4.383 suivi le plus longtemps et de 9 mois 20 jours dans le cas du malade F. 4.482.

Tous ont été soumis à des contrôles sanguins relativement fréquents et plusieurs ponctions lombaires ont été faites dans chaque cas ; autrement dit, nous avons été placés dans les meilleures conditions possibles pour surprendre dans chaque cas particulier une rechute sanguine éventuelle ou une évolution nerveuse.

Dans de telles conditions privilégiées, rarement réalisées en dehors de formations fixes spécialisées, nous n'avons jamais pu déceler, dans aucun des cas, de trypanosomes dans la circulation périphérique ; par contre 4 de nos malades ont passé en période nerveuse.

Ces évolutions ont été surprises dans des délais variables après le premier contrôle de fin de traitement et compris entre 3 mois et 25 jours (malade F. 4.455) et 18 mois et 10 jours (malade F. 4.392).

Conclusions

Nous avons traité par une seule série de 10 injections intraveineuses de Pentamidine à raison d'une injection par jour de 2 mg./kg. avec dose quotidienne maximum de 100 mg., 21 malades atteints de trypanosomiase à la période lymphatico-sanguine.

Parmi ces malades observés de 9 mois 20 jours à 2 ans 11 mois 11 jours, 19,04 o/o d'entre eux ont évolué et passé en période nerveuse.

Institut Pasteur de Brazzaville.

TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME A *PL. MALARIÆ* PAR LE CHLORIGUANE (CHLORHYDRATE N-1-P-CHLOROPHÉNYL-N-5-ISOPROPYL DIGUANIDE) (*)

Par J. SCHNEIDER et D. MÉCHALI (**)

Au cours d'une étude de l'activité comparée de quatre nouveaux antipaludiques de synthèse, nous avions eu l'impression que la chlorophényl isopropyl diguanide (3.359 R. P.) était un médicament moins « polyvalent » que la quinine, la quinacrine ou la nivaquine (1).

En effet, si les résultats obtenus avec ce corps dans le traitement du paludisme à *Pl. falciparum* étaient excellents, l'action sur le paludisme à *Pl. vivax* était inférieure à celle de la nivaquine, et surtout, les quatre premiers cas de paludisme à *Pl. malariæ* que nous avions rencontrés avaient été particulièrement résistants (2).

D'autres observations sont venues s'ajouter à celles-ci. Nous les résumons dans le tableau ci-après (les doses de médicament sont

(*) Le nom de « Paludrine » a été déposé pour ce corps par l'I. C. I. En France, nom générique « Chloriguane ».

(**) Séance du 13 avril 1949.

exprimées en base. Dans les colonnes « jours d'infestation parasitaire », la mention « plus de x jours » signifie que le malade n'avait pu être observé plus longtemps, son sang contenant encore des parasites à son départ). Le traitement a été poursuivi dans tous les cas jusqu'à disparition des parasites du sang circulant.

Numéro de l'observation	Dose journalière en g.	Durée de l'etat febrile	Jours d'infestation parasitaire (formes asexuées)	Jours d'infestation parasitaire (formes sexuées)
1	0,30	non fébrile	plus de 6 jours	plus de 6 jours
2	0,30	» »	9,5 jours	9,5 jours
3	0,30	» »	6,5 jours	plus de 9 jours
4	0,60	» »	6 jours	10 jours
5	0,60	1 jour	plus de 6 5 jours	plus de 6.5 jours
6	0,60	6 jours	8 5 jours	8,5 jours
7	0,60	2 jours	5 5 jours	plus de 9,5 jours
8	0,60	2 jours	6,5 jours	7,5 jours
9	0,60	3 jours	plus de 7 jours	plus de 7 jours
10	0,60	2 jours	plus de 9 5 jours	plus de 9,5 jours
11	1	non febrile	10,5 jours	7,5 jours
12	1	4 jours	11.5 jours	6,5 jours
13	1	4 jours	8 jours	7 jours

Trois malades ont été traités avec 0 g. 30 de médicament par jour. Aucun n'était fébrile. Dans le sang circulant les formes parasitaires asexuées n'ont disparu qu'après 7,66 jours de traitement en moyenne, les formes sexuées après 8,83 jours.

Sept malades ont été traités avec une dose journalière de 0 g. 60. Six d'entre eux étaient fébriles. La température est revenue à la normale après 2,66 jours de traitement en moyenne. Dans le sang circulant les formes parasitaires asexuées ont disparu après 7,5 jours de traitement en moyenne, les formes sexuées après 8,92 jours.

Trois malades ont été traités avec une dose journalière de 1 g. Deux d'entre eux étaient fébriles ; dans ces deux cas la température est redevenue normale après 4 jours de traitement. Dans le sang circulant les formes parasitaires asexuées ont disparu après 10 jours de traitement en moyenne et les formes sexuées après 7 jours de traitement en moyenne.

Les résultats obtenus avec 0 g. 30 *pro die*, 0 g. 60 *pro die* et 1 g. *pro die* sont donc absolument superposables.

Nous avons pensé qu'il s'agissait peut-être d'une lenteur d'action du médicament sans rapport avec la dose totale du produit et que des résultats analogues pouvaient être obtenus en réduisant la durée du traitement. Nous avons pu prendre une observation dans ce sens :

OBSERVATION 14. — Le malade reçut o g. 60 de chlorophényl-isopropyl diguanide par jour pendant 3 jours. La température revint à la normale 5 jours après le début du traitement. Les parasites ne disparurent du sang circulant que 18 jours après le début du traitement : il semble donc qu'il y a intérêt à poursuivre le traitement jusqu'à disparition des parasites, comme nous l'avons fait dans les 13 autres cas.

Nous n'avons pas la prétention de tirer des conclusions définitives de ces 14 observations.

Cependant, il est un fait que nous tenons à souligner : dans tous les cas de paludisme à *Pl. malariæ* que nous avons eu l'occasion de traiter avec le Chloriguane (chlorhydrate N-1-*p*-chlorophényl-N-5-isopropyl diguanide), les résultats ont été superposables.

L'action de ce médicament est beaucoup plus lente que celle obtenue avec tous les autres antipaludiques, en particulier avec la Nivaquine qui, à la dose de o g. 30 par jour fait disparaître les parasites de *Pl. malariæ* dans un délai constamment inférieur à 4 jours (aussi bien formes sexuées qu'asexuées).

C'est, à notre connaissance, le premier médicament antipaludique pour lequel on ait signalé une inégalité d'activité vis-à-vis des diverses espèces plasmodiales.

(*Travail effectué au Service antipaludique du Maroc*).

BIBLIOGRAPHIE

(1) SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme. Etude de l'activité comparée de quatre nouveaux dérivés synthétiques. *Bul. Societé de Pathologie Exotique*, 1948, t. 41, n° 3-4, p. 274 à 282.

(2) SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — Quatre observations de paludisme à *Pl. malariæ* traitées par le chlorhydrate de N1-*p*-chlorophényl-N5-isopropyl diguanide (3.359 R. P.). *Maroc Médical*, juin 1948, p. 271.

Discussion.

M. R. DESCHIENS. — A l'occasion de la communication relative à l'action antipaludique du 3.359 R. P. dans les infections à *P. malariæ*, présentée par MM. SCHNEIDER et MÉCHALI, nous appelons l'attention sur l'intérêt que peuvent offrir sur le plan expérimental et éventuellement thérapeutique, les antagonistes de l'acide pantothénique dans le paludisme.

S. BRACKETT, E. WALETZKI et M. BAKER ont montré (*Jl. Parasit.*,

1946, **32**, 453) que des poulets carencés en acide pantothénique inoculés avec des schizontes de *Plasmodium gallinaceum* présentaient un paludisme beaucoup moins sévère que celui des poulets témoins, et que la phase sanguine de la maladie pouvait ne pas apparaître chez les animaux traités.

Ces faits ont suggéré aux auteurs l'idée que l'acide pantothénique serait nécessaire à la manifestation de la phase sanguine du paludisme de la poule. L'inoculation de sporozoites permet l'évolution du paludisme sur terrain carencé en acide pantothénique, soit que les formes exo-erythrocytaires ne requièrent pas cette vitamine pour se développer, soit qu'elles la rencontrent en quantité suffisante dans les tissus.

En outre certains dérivés synthétiques de l'acide pantothénique, en particulier le pantoyltauramido-4-chlorobenzène inhiberaient l'action de la vitamine et limiteraient l'évolution de la phase sanguine de *P. gallinaceum*.

On sait d'autre part que l'acide pantothénique favorise la croissance du bacille tuberculeux et que l'acide para-amino salicylique et l'acide salicylique, en particulier, se montrent sur ce point antagonistes de l'acide pantothénique en inhibant la croissance du bacille de Koch (Cf. A. Lutz, *Ann. I. P.*, 1949, **76**, 150).

Nous avons recherché avec notre collègue F. Pick, l'action des sels de l'acide para-amino-salicylique et de l'acide salicylique sur l'évolution du paludisme expérimental de la poule à *P. gallinaceum* et nous avons observé, singulièrement, que l'acide para-amino salicylique administré à la dose de 0 g. 50 par kilogramme de poids et par jour, par la voie sous-cutanée ou par la voie intrapéritonéale, exerce une action empêchante sur le développement de la phase sanguine du parasite, par rapport aux animaux témoins.

Ainsi que vous la montre la courbe que nous projetons, la numération des parasites dans le sang chez les animaux traités (8 animaux) pour 50 champs, ne dépasse pas 177 Schizontes, alors que chez les témoins (5 témoins), la numération pour 50 champs indique 925 Schizontes, soit 5 fois plus environ.

En outre la durée de l'infection fruste réalisée chez les sujets traités est de 6 jours alors que la durée de l'infection grave, habituelle chez les témoins est de 12 jours et demi.

L'acide para-amino-salicylique paraît donc se comporter dans le paludisme à *P. gallinaceum* comme un antagoniste de l'acide pantothénique, ou en tout cas comme un modificateur du terrain paludéen. Le procédé de fortune consistant à traiter les paludéens par le salicylate de soude, à défaut de quinine ou d'antipaludiques de synthèse, procédé qui a été utilisé par certains médecins hollandais, n'est peut-être pas entièrement dépourvu d'efficacité.

M. PLOYÉ. — En 1940, par suite du manque de quinine, FARIA traita avec un certain succès, en Afrique portugaise, le paludisme aigu par des injections intraveineuses d'eau distillée. Quant à la paludrine, des observations récentes ont mis en valeur la résistance acquise à son égard par certaines souches de *Plasmodium*, notamment dans l'Ouest-Africain. En réalité, deux questions dominent le traitement du paludisme : 1° celle des accès pernicieux, 2° celle des rechutes. Or, dans l'accès pernicieux, alors qu'il faut frapper vite et fort, M. SCHNEIDER convient, et c'est l'avis des experts de l'O.M.S., que c'est la quinine qu'il y a lieu d'employer. Quant aux rechutes, de nombreuses expériences démontrent que la médication qui les prévient le mieux est l'association de la quinine avec une des 8-aminoquinolines : plasmoquine, pentaquine ou iso-pentaquine.

M. J. SCHNEIDER. — J'ai toujours dit que pour le traitement d'attaque de l'accès pernicieux, la quinine intraveineuse permettait de gagner quelques heures. Par contre, en ce qui concerne la prévention des rechûtes, je ne suis pas de l'avis de M. PLOYÉ : l'association de la Rodopréquine à la Præquine (Prémaline) ou son association à la Nivaquine (Prémaline N.) donne, à mon avis, de bien meilleurs résultats que l'association quinine-8-amino-quinoléine.

EMPLOI DE LA PENTAMIDINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE EN TRYPANOSOMIASE HUMAINE DANS LES CAS DE RECHUTES SANGUINES

Par J. CECCALDI, H ARNOULT (*)

TRINQUIER et ARNOULT (1) procédant à l'Institut Pasteur aux premiers essais de traitement de la maladie du sommeil en A. E. F. par la Pentamidine avaient traité 4 malades qui faisaient des rechutes sanguines dans des délais variables après des traitements bien conduits à l'orsanine sodique et à la tryparsamide et dont le liquide céphalo-rachidien était normal.

Parmi ces malades, trois se sont soumis à des contrôles réguliers et les délais de leur observation sont maintenant suffisants pour que les résultats de la médication puissent être interprétés. Ce sont leurs observations que nous rapportons.

(*) Séance du 9 mars 2949.

OBSERVATION I. — Kos... MAB... F. 4.089, homme de 26 ans, est adressé le 16-2-1945 par le Groupe Sanitaire Mobile n° 1, son examen au dépistage est le suivant :

16-2-45 : poids 52 kg. 200, suc ganglionnaire + T, sang = + T, L. C.-R. = 8 0,25-OT.

Il reçoit entre le 16-2 et le 4-5-45 par injections hebdomadaires, à doses normales, 2 g. 20 d'orsanine sodique en 2 injections et 18 g. 80 de tryparsamide en dix, le contrôle de fin de traitement s'établit ainsi :

11-5-45 : 51 kg. 200, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,23-OT.

Au contrôle suivant on obtient :

25-1-46 : 51 kg. 600, 3/C = + T, GE = + T, G1 = + T, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

L'intéressé est alors traité par 10 injections de Pentamidine par voie intraveineuse, injections journalières, les 2 premières faites à raison de 1m³ de Pentamidine par kilogramme de poids du malade les 8 suivantes à 2 mg /kg., et il reçoit ainsi, au total, 960 mg. du produit entre le 26-1-46 et le 5-2-46.

Les contrôles de fin de traitement et ultérieurs s'établissent de la façon suivante :

6-2-46 : 51 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O.

22-3-46 : 51 kg. 650, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

28-6-46 : 54 kg. 600, 3/C = OT. GE = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,25 OT.

11-10-46 : 53 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,25-OT.

24-1-47 : 51 kg. 600, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C -R. = 6-0,25-OT.

8-9 47 : 52 kg , 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,25-OT.

12-3-48 : 52 kg. 700, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

5-2-49 : 50 kg., 3/C = OT, Pst = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,20-OT (sang) délais d'observation : 3 ans.

OBSERVATION II. — MOUSS... F. 4.227, F., 27 ans est reconnue trypanosomée par le Groupe Sanitaire Mobile n° 1 ; son examen au dépistage est le suivant :

3-5-45 : 35 kg. 550, Gl = + T, 3/C = OT, L. C.-R. = 3-0,18-OT.

Elle reçoit 14 gr. d'orsanine sodique entre le 5-5 et 23-7-45 en 11 injections hebdomadaires, la 12ᵉ n'ayant pu être faite en raison de troubles (vomissements et diarrhée) apparus à la 11ᵉ semaine du traitement. Le contrôle en fin de traitement s'établit ainsi :

30-7-45 : 35 kg. 200, 3/C = OT, GE = OT, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Nouveau contrôle le 14-12-45 : 3/C = + T, GE = + T, Pst = OT, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

La malade est alors traitée à la Pentamidine et reçoit chaque jour, 10 jours durant, du 21-12 au 30-12-45, 70 mg. du produit par voie intraveineuse soit 2 mg./kg.

Le contrôle de fin de traitement et les suivants donnent :

2-1-46 : 27 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

25-10-46 : 34 kg. 100, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

21-2-47 : 34 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,22-OT.

Délais d'observation : 1 an, 1 mois, 21 jours.

OBSERVATION III. — KENG... BEMB... F. 4.258, femme, 30 ans est reconnue trypanosomée par le Groupe Sanitaire Mobile n° 1, son dépistage donne :

19-5-45 : 49 kg. 300, suc ganglionnaire + T, 3/C = + T, GE = + T, L. C.-R. = 11-0,45-OT.

Elle est traitée par attaque à l'orsanine sodique suivie de tryparsamide et reçoit entre le 22-5 et le 6-8-45, 2 g 20 d'orsanine sodique en 2 injections et 18 g. 80 de tryparsamide en 10 injections au total 12 injections hebdomadaires, le contrôle de fin de traitement donne :

13-8-45 : 51 kg. 200, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,38-OT.

Le contrôle suivant décèle à nouveau des trypanosomes dans la circulation périphérique et donne :

26-11-45 : 48 kg. 550, 3/C = + T, GE = + T, L. C.-R. = 6-0,22-OT.

Le traitement a la Pentamidine est alors institué et la malade dont le poids se situe autour de 48 kg. 800 reçoit 90 mg. de Pentamidine intraveineuse chaque jour, du 3-12 au 12-12-45 soit au total 900 mg. du produit.

Les contrôles pratiqués à la fin du traitement et dans la suite donnent les résultats suivants :

14-12-45 : 3/C = OT, GE = OT.

18-4-46 : 48 kg. 700, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L C.-R. = 2-0,22-OT,

15-4-46 : 50 kg. 200, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,30-OT (sang).

12-8-46 : 50 kg. 350, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,22-OT.

2-12-46 : 47 kg. 600, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,26-OT.

2-6-47 : 50 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,25-OT.

7-6 48 : 52 kg. 800, 3 C = OT, GE = OT (la malade se trouve au 4e mois de sa grossesse).

11-2-49 : 48 kg. 700, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Délais observation : 3 ans, 2 mois.

Les malades des observations I et III se trouvaient respectivement aux stades de réaction méningée et de méningo-encéphalite. Ils ont été soumis à une médication classique par attaque à l'orsanine sodique (2 injections) suivie de tryparsamide (10 injections) afin de réduire d'une part les parasites observés dans la lymphe et dans la circulation périphérique et de modifier heureusement, d'autre part, les altérations notées au niveau du L. C.-R.

Les doses d'orsanine sodique et de tryparsamide ont été normales et le traitement conduit rationnellement.

Mais si les résultats escomptés sont obtenus au niveau du L. C.-R. il se trouve par contre que les parasites sont encore décelés dans le sang 8 mois et 21 jours après la fin du traitement d'attaque pour l'un (obs. I) et 3 mois et 20 jours chez l'autre (obs. III).

Ces résultats rentrent à notre avis dans le lot des échecs enre-

gistrés à ces périodes de la maladie avec une telle médication et il est logique de supposer qu'une nouvelle cure classique arsenicale par orsanine sodique seule, excellent trypanocide, à doses progressives, normales, répétées, aurait pu stériliser définitivement nos deux malades.

Nous ne pouvons ainsi retenir dans ces cas la notion d'arsénorésistance.

Les traitements appliqués s'apparentent à ceux institués chez de nouveaux trypanosomés de la période lymphatico-sanguine, suivant des modalités que nous avons fait connaître dans une note antérieure (2), et les bons résultats constatés après des délais d'observation de 3 ans et de 3 ans 2 mois n'ont rien de surprenants.

Plus intéressant est le malade de l'observation II. Il s'agit ici d'un sujet dépisté à la période lymphatico-sanguine et traité *énergiquement* à l'époque par le meilleur de nos trypanocides : l'orsanine sodique.

La posologie, le rythme des injections et leur nombre font que 3 cg. 75/kg. (1 g. 30 pour 35 kg.) du produit au lieu des 3 cg./kg. généralement conseillés ont été administrés dès la 5e semaine du traitement ; cette dose a d'ailleurs été répétée 7 fois, la 8e injection n'ayant pu se faire en raison de l'apparition de troubles indiquant que l'on était près de la dose toxique.

Autrement dit, ce traitement, au cours duquel o gr. 39/kg. d'orsanine sodique ont été injectés, au total, en 11 injections hebdomadaires, *est un traitement énergique* et l'on peut supposer sans crainte de se tromper que les trypanosomes décélés à nouveau dans le sang du malade 4 mois et 21 jours après la fin d'une telle médication auraient certainement résisté à une autre cure arsenicale puisque le pouvoir trypanocide des autres arsenicaux est inférieur à celui de l'arsenical déjà employé.

Aussi, compte tenu de ce qu'il est rare d'observer des rechutes sanguines à ce stade de l'affection avec une dose totale de o g. 35 du produit par kilogramme de poids du malade (3) et sous la réserve d'une modification favorable du terrain qui aurait permis à l'intéressé d'utiliser, à une autre date, au mieux de ces intérêts, le même produit injecté une seconde fois, il est logique de penser qu'une nouvelle cure d'orsanine sodique n'aurait pas donné de meilleurs résultats ; la notion d'arséno-résistance vraie s'impose dans ce cas tout en regrettant certes, que des recherches sur l'arséno-résistance du parasite suivant la méthode de Van Hoof, qui auraient apporté la preuve indiscutable de cette arséno-résistance du trypanosome en cause, n'aient pu être faites.

Les résultats de la médication chez ce malade dont les délais

d'observation sont de plus de 13 mois prouvent ainsi que, dans ces limites, la Pentamidine administrée par voie intraveineuse est également efficace dans les cas de trypanosomiase arséno-résistante à la phase lymphatico-sanguine.

Conclusions

Nous avons traité par la Pentamidine administrée par voie intraveineuse suivant des modalités que nous avons déjà indiquées 3 malades faisant l'objet de rechutes sanguines.

L'efficacité d'un tel traitement se trouve établie par des délais d'observation qui sont de 3 ans (obs. I) et 3 ans 2 mois (obs. III) et qui permettent de conclure à la guérison de deux de nos malades.

Cette efficacité se vérifie aussi dans un cas de trypanosomiase arséno-résistante au stade lymphatico-sanguin dont les bons résultats se maintiennent depuis 1 an, 1 mois et 21 jours.

Institut Pasteur de Brazzaville.

Bibliographie

1. Trinquier (E.) et Arnoult (H.). — Premiers résultats obtenus avec la Pentamidine dans le traitement de la maladie du sommeil en A. E. F. *Bull. Soc. Patho-Exotique*, 40, nos 9 et 10, 1947, 388 à 400.
2. Ceccaldi (J.), Pellissier (A.) et Arnoult (H.). — Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine par la Pentamidine administrée par voie intraveineuse. 1re note. Ce même *bulletin*, séance du 9 février 1949.
3. Vaucel (M.) et Boisseau (R.). — L'action du moranyl dans l'arséno-résistance de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Patho-Exotique*, XXIV, 1931, 374.

Discussion.

M. G. Muraz. — Je ne crois pas inutile de rappeler qu'à l'une de nos dernières séances ont été exposés les résultats de traitements de trypanosomiase humaine, *à la première période*, par des injections intraveineuses de pentamidine.

Le pourcentage des évolutions méningées fut, chiffres à préciser, de 18 o/o en 13 mois. Je m'en étais étonné. Pourquoi, en usant d'une posologie insuffisante (2 mg. par kilogramme seulement, faute de quoi des troubles surviennent) aboutir à des résultats aussi

décevants, avec une voie d'introduction assez délicate pour le personnel infirmier, alors qu'en employant exclusivement la voie intramusculaire, à 5 (cinq) mg. par kilogramme, on obtient des stérilisations satisfaisantes ?

Ma remarque n'est pas tout à fait opposable aux observations de J. Ceccaldi et H. Arnoult, puisqu'ils se sont servis de la pentamidine chez des arséno-résistants en 2ᵉ période. Mais n'auraient-ils pas pu enregistrer de meilleurs résultats que ceux qu'ils nous communiquent s'ils avaient usé tout bonnement de la voie intramusculaire qui permet une posologie de diamidine deux fois plus forte, 5 mg. ?

PREMIERS ESSAIS DE PROPHYLAXIE COLLECTIVE DU PALUDISME EN INDOCHINE MÉRIDIONALE PAR LA NIVAQUINE B (RÉSOQUINE) ET LA PALUDRINE (*)

Par J. CANET (**)

(Résumé et conclusions).

De précédents essais de traitements curatifs du paludisme aigu par la Nivaquine C (3.038 R.P. ou Sontoquine) et B (3.377 R. P. ou Résoquine) ainsi que par la Paludrine, nous ont montré l'efficacité remarquable de ces deux synthétiques nouveaux pour l'Indochine, la Nivaquine étant toutefois très nettement plus active que la Paludrine.

En conséquence, dès novembre 1947, nous avons entrepris, à l'aide de ces deux produits, des essais à grande échelle, de prophylaxie collective du paludisme sur différents groupes (1.396 adultes et 252 enfants) d'ouvriers agricoles tonkinois séjournant depuis longtemps sur les grandes plantations d'hévéas de la région des terres-rouges du Nord-Cochinchine, caractérisée par une hyperendémie malarienne permanente.

Différents schémas de traitements préventifs ont été utilisés lors de ces expériences qui, au nombre de neuf, comportent :

Six traitements d'entretien d'emblée, à rythme hebdomadaire aux doses de 0 g. 20 ou 0 g. 30 par semaine, aussi bien pour la Paludrine que pour la Nivaquine.

(*) La « Paludrine » est une marque déposée par Imperial Chemical Industries Ltd (Manchester).

(**) Séance du 12 janvier 1949.

Trois cures d'attaque précédant un traitement d'entretien, aux doses de o g. 3o ou de o g. 5o par jour pendant 2 ou 3 jours.

Ces essais préventifs ont été contrôlés, avant, pendant et après chaque traitement :

— par des examens systématiques servant à établir pour chaque équipe, par la palpation de la rate et une prise de sang sur lame, les indices malariens classiques : splénique, splénimétrique, plasmodique et gamétique.

— par l'enregistrement journalier de l'indisponibilité (dénombrement et hospitalisation des cas de paludisme confirmés).

L'interprétation des résultats ainsi obtenus nous a permis de mettre en évidence les points suivants :

Paludrine et Nivaquine possèdent l'une et l'autre une efficacité très marquée dans le traitement préventif collectif du paludisme : à dose égale cette efficacité semble, pour la Paludrine, sensiblement identique à celle de la Quinacrine ; elle est par contre nettement supérieure pour la Nivaquine.

Le mode d'action de ces deux synthétiques paraît toutefois analogue à celui de la Quinacrine.

A dose égale, l'efficacité de la Nivaquine est nettement supérieure à celle de la Paludrine, aussi bien en ce qui concerne les indices splénique, splénimétrique et plasmodique que sur l'indisponibilité pour paludisme. Nous avons montré précédemment qu'il en était de même au point de vue curatif.

Sur l'indice gamétique, aux doses prophylactiques, la Nivaquine et la Paludrine, médicaments schizonticides, n'ont aucune action directe.

La dose hebdomadaire de o g. 20 de Paludrine chez l'adulte, en une ou deux distributions, préconisée par les auteurs anglais, est incontestablement insuffisante en matière de prophylaxie collective dans les zones d'hyperendémie indochinoises. Nos essais prouvent que, dans ce cas, la dose optima d'entretien, aussi bien pour la Paludrine que pour la Nivaquine, est de o g. 3o par semaine : à plus forte raison la posologie de 1 comp. de Paludrine tous les 7 jours, que ces mêmes auteurs supposent efficace dans la prévention de l'endémie à *pl. falciparum*, est-elle à nos yeux beaucoup trop faible lorsqu'il s'agit d'une population fortement impaludée et exposée à de fréquentes réinfections.

De même qu'avec les anciens synthétiques antimalariens, il y a avantage, lorsque le taux d'indisponibilité et les indices élevés indiquent une situation de grande endémie ou une violente poussée épidémique, à commencer le traitement préventif en décapitant cette poussée par une cure d'attaque, dont les résultats seront maintenus ensuite par une simple dose hebdomadaire d'entretien (o g. 3o).

A ce point de vue, nous retiendrons le rythme de traitement suivant :

— cure d'attaque : o g. 30 de Nivaquine par jour pendant 3 jours consécutifs, suivie de o g. 30 hebdomadaires, régulièrement le même jour.

Ce schéma peut être remplacé, dans les cas très graves où il est urgent de ramener à la normale les taux d'indisponibilité et les indices, par le suivant :

o g. 50 de Nivaquine (ou de Paludrine) pendant 3 à 5 jours, suivis de o g. 50 une fois par semaine, puis o g. 30 dès que l'indisponibilité et les indices sont revenus à la normale.

Parmi les individus traités, adultes ou enfants, nous n'avons relevé, ni pour la Nivaquine, ni pour la Paludrine, le moindre symptôme d'intolérance, quelles que soient les doses d'attaque ou d'entretien étudiées : il convient d'insister particulièrement sur cette innocuité des nouveaux synthétiques qui confère à ceux-ci, encore plus qu'une efficacité supérieure (curative et prophylactique), un avantage très réel sur la Quinacrine. Cette qualité, à laquelle sont liées une importante marge de sécurité et une grande maniabilité, est primordiale pour des produits qui doivent pouvoir être largement diffusés dans les régions tropicales et, par suite, mis entre toutes les mains : on sait les inconvénients des anciens synthétiques à ce sujet.

Les traitements préventifs par Nivaquine ou Paludrine, quelles que soient leur intensité et leur forme (cure d'attaque ou d'entretien) n'ont qu'une action de faible durée en milieu d'hyperendémie : leur efficacité, si marquée soit-elle, n'est que momentanée et leur influence dans le temps ne dépasse guère 3 ou 4 semaines. En général, moins d'un mois après la suppression du traitement, indices et morbidité palustre augmentent de nouveau et atteignent rapidement les taux observés avant l'intervention médicamenteuse. Autrement dit, un mois au plus après la fin du traitement, il devient nécessaire de recourir à une nouvelle cure préventive : ce fait s'accorde entièrement avec ce que nous savons depuis 1935 de la prophylaxie sociale du paludisme en Indochine par la Quinacrine et la Prémaline.

Nous avons entrepris une nouvelle série d'expériences, actuellement en cours, dans laquelle nous poursuivons l'étude comparative de la Nivaquine et de la Paludrine, utilisées préventivement à des rythmes différents et en association avec un gaméticide tel que la Rodopréquine.

A la suite des premiers essais préventifs rapportés dans la présente note et dont les résultats confirment nos précédents essais curatifs, nous avons été amenés à donner, actuellement, préférence

à la Nivaquine au double point de vue curatif et préventif. A notre avis, l'utilisation de la Nivaquine sur une large échelle peut être envisagée dès maintenant en Indochine parmi les grandes collectivités ouvrières, dans la mesure où le prix de revient de ce produit pourra concurrencer sur le marché celui de la Paludrine.

(Travail du Service Médical des Terres-Rouges) Cochinchine.

BIBLIOGRAPHIE

CANET (J.). — Note sur les résultats obtenus au cours des 4 années de prophylaxie collective antipaludique par les médicaments synthetiques sur les Plantations des Terres-Rouges (Nord-Cochinchine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 janvier 1939, XXXII, n° 1, 188.

CANET (J.). — Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par un nouveau médicament synthétique : la Nivaquine C ou 3.038 R. P. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet-août 1948, XXXXI, n° 7-8, 527 à 532.

CANET (J.). — Essais de traitement curatif du paludisme aigu par la Paludrine en Indochine. *Soc. Path. Exot.*, 7 juillet 1948.

CANET (J.). — Efficacité comparée de la Nivaquine et de la Paludrine dans le traitement curatif de l'accès palustre aigu en Indochine. *Soc. Path. Exot.*, 7 juillet 1948.

SCHNEIDER (J.), LARABI et BALTI. — Prophylaxie collective du paludisme par la Nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou (Tunisie). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 mars 1946.

DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4 (diéthylaminopentyl) amino-7 chloroquinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 13 mars 1946.

SCHNEIDER (J.), DECOURT (PH.) et MECHALI (D.). — Nouveaux médicaments du paludisme. Etude comparée de leur activité dans le traitement curatif et en prophylaxie. *IVe Congrès des Maladies Tropicales et du Paludisme* (Washington, 10-18 mai 1948).

EXPÉRIENCES SUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME AU BRÉSIL

Par D. CODA (*)

Résumé des travaux sur la lutte chimioprophylactique contre le paludisme, mis au point par le Service de prophylaxie du paludisme de l'Etat de Saô-Paôlo, principalement dans la protection des troupes de l'armée brésilienne cantonnées sur le littoral pendant la guerre.

Notre attention avait été attirée par une série de travaux importants du docteur PH. DECOURT publiés dans la *Rivista di Malario-*

(*) Séance du 12 janvier 1949.

logia et dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, consacrés à la lutte contre le paludisme et abordant les facteurs humains, épidémiologiques et sociaux et indiquant aussi les mesures nécessaires pour l'application pratique de la chimioprophylaxie ainsi que les bases pharmacodynamiques et, en outre, le traitement du paludisme par la thérapeutique curative, etc... Ces nombreux travaux parus de 1934 à 1939, apportaient un progrès certain pour la prophylaxie du paludisme (1 à 10).

Ce qui nous avait le plus vivement intéressés était l'application de traitements massifs visant :

a) *à supprimer ou à empêcher le développement d'une endémie malarique*, en d'autres termes à empêcher de nouvelles infestations et

b) à rétablir l'état sanitaire d'une population déjà atteinte par le paludisme en la mettant à l'abri *des rechutes*.

En 1941 (11) nous avons publié nos premières « observations relatives à la chimioprophylaxie du paludisme » ; dans ce travail nous avons donné en détail les principes de la méthode, ses avantages, nous avons donné des observations et nous avons tiré des conclusions d'après lesquelles les résultats étaient bien meilleurs que ceux obtenus habituellement par l'emploi prophylactique des sels de quinine. En 1942, nous avons rapporté de nouvelles observations (12) en grand nombre avec des résultats identiques à ceux des premiers essais.

Nous avons fait cette prophylaxie clinique au moyen de médicaments synthétiques en utilisant d'abord l'atébrine et la plasmochine « Bayer » et ensuite, la métoquine ou atébrine « Winthrop ».

Nous avons opéré de la manière suivante : nous avons d'abord fait un traitement d'imprégnation ou de saturation en imposant aux personnes soumises à cette protection médicamenteuse la nécessité d'ingérer 3 comprimés d'atébrine ou de métoquine pendant 5 jours consécutifs, absorbant en tout 15 comprimés. Nous avons interrompu l'administration du médicament pendant 7 jours, ensuite nous avons donné 3 comprimés d'atébrine et 3 comprimés de métoquine tous les 7 jours. Si les conditions de l'endémie malarique étaient très sévères, l'intervalle de 7 jours entre les doses d'entretien était réduite à 4 jours.

Les événements mondiaux conduisirent le Brésil, en août 1942, à se déclarer en état de guerre avec les pays de l'axe et en septembre de la même année à ordonner la mobilisation générale. Par cette dernière mesure préparatoire à la guerre, de nombreuses classes de réservistes furent convoqués et diverses unités de l'armée furent déplacées de leurs bases et cantonnées dans les villes et les villages du littoral de l'Etat de S. Paulo.

Le Service de Prophylaxie du paludisme de cet Etat a été chargé de donner son avis sur la situation paludéenne en maintenant, par l'intermédiaire de son directeur, un contact étroit avec le service de santé de la deuxième région militaire et sa direction a été parfaitement instruite de tous les incidents épidémiologiques concernant le paludisme sur le littoral de l'Etat.

En union avec nos collègues J. A. Fonseca et A. Schiavi, il nous a été échu la mission de protéger toute la troupe déplacée sur le bord de la mer contre l'infection paludéenne au moyen d'une prophylaxie médicamenteuse et, pour la première fois, la méthode de prophylaxie clinique que nous avions divulguée au Brésil a été essayée sur une grande échelle et dans les localités où proliféraient des anophèles vecteurs, de diverses espèces et de caractères biologiques extrêmement variables.

Nous avons eu la certitude que c'était la meilleure méthode chimioprophylactique et la mieux adaptée à la protection d'une troupe cantonnée dans une zone paludéenne où les moyens radicaux ou partiels d'assainissement ou de protection individuelle sont inexécutables ou d'application imparfaite. En dehors de la sécurité thérapeutique que nous avions déjà vérifiée et dont les résultats avaient déjà été publiés dans des travaux antérieurs, la facilité d'exécution de cette méthode semblait une garantie pour la bonne exécution des activités militaires de chaque unité, qui ne seraient pas dérangées par les distributions journalières de médicaments comme c'est le cas lorsqu'on emploie les sels de quinine.

Nous avons commencé la prophylaxie lorsque les premiers contingents arrivèrent sur le littoral. De mars à mai 1943 toutes les forces descendant sur la côte furent soignées d'après cette méthode chimioprophylactique et les premiers résultats de cette médication sur 1686 soldats et officiers furent l'objet d'une publication (13).

En novembre 1943, au commencement de la nouvelle année paludéenne, nous avons continué notre mission consistant à assister les troupes en les protégeant contre le paludisme et notre rôle s'est terminé en 1946. Le résumé des travaux réalisés pendant ces années 1943, 1944, 1945, 1946 a été le suivant :

Militaires traités.	4.112
Militaires ayant contracté le paludisme . .	37
Nombre de traitements prodigués. . . .	24 024
Pourcentage de militaires ayant contracté le paludisme	0,9 o/o

Etant donné la nature des opérations militaires qui obligent à de constants déplacements de personnel, nous pensons que quelques cas de paludisme ont pu échapper à notre contrôle. Toutefois, leur

nombre ne doit pas avoir été très élevé, étant donné qu'il n'a jamais motivé de demandes de mesures de prévoyance spéciales de la part de la direction, mais au contraire nos services ont toujours été l'objet d'éloges.

Dans quelques localités du littoral, les troupes cantonnées n'avaient pas reçu ce traitement préventif et, par suite, elles ont payé un lourd tribu au paludisme.

Il convient de souligner que la troupe était cantonnée dans des zones du littoral de l'Etat où le paludisme sévit tous les ans à l'état endémique. Nous présentons ci-dessous un résumé du nombre de cas de paludisme qui ont apparu dans les communes du littoral pendant les années 1943 à 1945 :

1943.	2.849
1944.	2.905
1945.	5.388
Total	11.142

Conclusions

1° L'emploi de la méthode chimioprophylactique par les médicaments synthétiques préconisés par Ph. Decourt a permis de protéger pendant 3 ans un total de 4.112 officiers et soldats avec à peine 0,9 o/o d'insuccès.

2° Nous estimons qu'en vertu des mouvements constants de la troupe, le nombre des soldats qui auraient pu contracter le paludisme aurait dû être plus élevé.

3° On n'a jamais observé de cas d'intolérance ou de toxicité du médicament présentant la moindre importance.

4° Dans les cantonnements où cette protection médicamenteuse n'a pas été employée, le nombre des congédiements pour cause du paludisme a été élevé.

5° Pendant les 3 années qu'a duré la chimioprophylaxie, nous avons constaté dans les communes du littoral où les troupes étaient cantonnées 11.142 cas de paludisme.

6° Les principales espèces transmettant la maladie sur le littoral de l'Etat de S. Paulo sont : *A. (N.) tarsimaculatus*, *A. (N.) albitarsis*, *A. (K.) cruzii* et *A. (K.) bellator*, et on a capturé à l'intérieur des édifices où cantonnait la troupe, un grand nombre de *A. (N.) tarsimaculatus* à S. Vicente e Guaruja et de *A. (N.) albitarsis* à Iguape. On a disséqué 3 échantillons de *A. (N) tarsimaculatus* et on leur a trouvé des estomacs positifs.

7° Au cours de la campagne prophylactique, nous avons constaté

dans les examens de sang, différents cas de parasitémie sans symptômes cliniques de la maladie.

8° En raison des résultats obtenus, nous sommes certains que cette méthode chimioprophylactique est la moins coûteuse, la plus pratique, la plus efficace, et la moins dangereuse des méthodes que nous connaissons.

Bibliographie

1. Decourt (Ph.). — La lutte antiplasmodiale : ses facteurs humains (premier mémoire). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 59-69.
2. Decourt (Ph.). — La lutte antiplasmodiale ; ses facteurs humains (deuxième mémoire). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 138.
3. Decourt (Ph.). — La lutte antiplasmodiale; ses bases épidémiologiques et sociales ; ses directives générales. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 306.
4. Decourt (Ph.) — La lutte antiplasmodiale ; son application dans la pratique. *Bull. Soc. Path Exo.*, 1939, t. XXXII, p. 69.
5. Decourt (Ph.). — Les bases d'une thérapeutique curative du paludisme. *Rivista di Malariologia.*, 1936, t. XV, p. 359.
6. Decourt (Ph.). — La thérapeutique curative du paludisme. *Rivista di Malariologia*, 1936.
7. Decourt (Ph.) et Schneider (J.). — Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 603-608.
8. Decourt (Ph.). — La lutte antiplasmodiale, ses bases pharmacodynamiques. *Bull. Soc Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 760, 771.
9. Decourt (Ph.) et Schneider (J.). — Note préliminaire sur la recherche de la localisation et de la morphologie des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t XXXI, p. 609-644.
10. Decourt (Ph.). — Les bases d'une chimioprophylaxie collective du paludisme et la prévention des rechutes. *Rivista di Malariologia*, 1937, t. XVI, p. 404.
11. Coda (David). — Observations relatives à la chimioprophylaxie du paludisme (première contribution). *Arq. Higiene e Saude Publica*, mai 1942, ano VII, n° 15, p. 191-221.
12. Coda (David). — Observations relatives à la chimioprophylaxie du paludisme (deuxième contribution). *Monographie de la bibliothèque du Service de Prophylaxie du paludisme de S. Paulo*, n° 46, décembre 1942.
13. Fonseca (J. A.), Coda (David), Schiavi, Aldino. — Chimioprophylaxie. *Arq. de Higiene e Saude Publica*, ano VIII, n° 19, sept. 1943, p. 165-171.
14. Coda (David). — Chimioprophylaxie du paludisme. Contribution du Service de Prophylaxie du paludisme au Congrès de médecine sanitaire régionale de Sorocaba. S. Paulo, janv. 1948 (sera publié ultérieurement).

SUR UN NOUVEAU CAS DE CŒNUROSE HUMAINE

Par H. HARANT et Mme MIDROUILLET (*)

On connait la rareté des cas de parasitisme humain par les larves de Cestodes du type Cœnure. Sauf oubli de notre part, deux cas seulement à localisation cérébrale ont été rapportés à *Multiceps multiceps* (Leslie 1780). Il s'agit de localisations humaines exceptionnelles d'un tœnia hôte habituel à l'état adulte de l'intestin grêle du chien et de divers carnivores, et à l'état larvaire de l'encéphale ou de la moelle épinière du mouton, du lapin et de divers herbivores.

Le premier cas désormais bien classique est celui de Pierre Marie et Foix (1912) bien étudié par E. Brumpt. Le second, a été rapporté par Clappum en 1941.

On connaît en outre 5 cas de cœnurose humaine accidentelle à localisation conjonctivo-musculaire : le premier observé en Nigérie a été rapporté par Railliet et Henry (1915) à *Multiceps glomeratus* de la Gerbille (?). Le deuxième cas, en provenance du Congo observé par Taramelli et Dubois (1931) est rapporté d'après Baylis (1932) à un Tœnia africain encore non décrit ; deux autres cas ont été observés par Bonnal, Joyeux et Bosch (1933) et par Brumpt, Duvoir et Mlle Sainton (1934). Ils ont été rapportés au *Multiceps serialis* dont le Tænia adulte vit dans l'intestin grêle du chien et des carnivores, tandis que la forme larvaire se rencontre habituellement dans le tissu conjonctif et les séreuses du lapin et d'animaux voisins. Le dernier cas enfin a été signalé par Cannon en 1942.

Nous pouvons aujourd'hui avec certitude rapporter un cas de Cœnurose présenté par un paysan du Tarn hospitalisé à l'hôpital d'Albi. Il s'agit d'un malade sourd-muet, chez lequel à propos d'un examen médical occasionnel, on découvre au niveau du deltoïde gauche un kyste de la grosseur d'un œuf de pigeon environ. L'intervention est pratiquée le 6 décembre 1948 par M. Robert Portail, interne en chirurgie ; anesthésie locale à la novocaïne. Notre jeune confrère nous rapporte que « l'opération fut facile, mais nécessita « néanmoins la dissection d'une portion du deltoïde dans lequel le « kyste est en partie inclus, sa paroi faisant étroitement corps avec « les fibres ».

(*) Séance du 13 avril 1949.

En cours d'intervention le kyste se crève, laisse échapper un liquide clair et montre un récessus contenant des granulations blanchâtres grosses comme la tête d'une épingle, au nombre de 10 à 20 environ.

L'étude sur coupes que nous avons pratiquée a révélé la présence d'une larve cœnure appartenant à *Multiceps serialis*.

Laboratoire de Parasitologie.
(Faculté de Médecine de Montpellier).

RECHERCHES SUR LA FILARIOSE A TAHITI

(Note préliminaire)

Par H. GALLIARD, R. MILLE, W. A. ROBINSON (*)

Ces recherches ont été faites pendant les derniers mois de l'année 1947 et en 1948. Les enquêtes ont porté particulièrement sur les habitants du district de Paea, sur les Ecoles des divers districts de l'Ile. Une prospection a été faite également dans les Iles sous le Vent, Huahine, Raiatea, Taaha, Bora-Bora.

Ces Iles sont montagneuses, entourées d'un récif coralliaire. La bordure cotière est étroite, couverte de cocotiers et d'une jungle épaisse.

La population de Tahiti comptait 55.700 âmes avec Papeete, la capitale et seule ville. Dans les districts la population est concentrée dans la zone côtière. Les habitations sont disséminées le long de la route circulaire. Elles sont plongées dans la végétation, encombrées, facteurs favorables à la transmission de la filariose.

Par contre la concentration de la population sur le bord de la mer faciliterait le recensement et le traitement dans le cas ou la prophylaxie serait entreprise.

La filaire en cause est *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* Manson Bahr. Elle est identique morphologiquement à *W. bancrofti* comme Manson Bahr l'a observé. Il en est de même pour les microfilaires. Mais elles sont apériodiques. Nous avons vérifié que le nombre en est constant à toutes les heures du nycthémère.

Par ailleurs cette filaire se caractérise biologiquement par le fait que *Stegomyia pseudo-scutellaris* est d'une extrême réceptivité.

Indices microfilariens : De nombreux examens ont été faits dans l'Ile. La population entière du district de Paea a été examinée, soit 916 habitants, à l'exclusion des enfants de 1 à 5 ans. 280 ont été

(*) Séance du 12 janvier 1949.

trouvés porteurs de microfilaires soit 30,3 o/o, par un seul examen d'une goutte prise au doigt. Les recherches faites sur une quantité de sang plus grande donnerait un résultat infiniment supérieur.

Les recherches faites dans les Ecoles des districts donnent 21,48 o/o pour Faaa, 12,68 o/o pour Punauia, 16 o/o pour Papara, 15,79 o/o pour Mataea. Sur 73 soldats de la compagnie de Papeete, on a trouvé 31,5 o/o de porteurs. Dans les autres Iles de la Société, les indices varient entre 20 et 60 o/o.

Indices cliniques.

Les manifestations de filariose, le *feefee* (œdèmes ou éléphantiasis) et le *mariri* (lymphangite) sont très communes aussi bien à Tahiti que dans les Iles sous le Vent.

La population entière du district de Paea a été examinée :

Nombre total d'habitants	916	
Total des porteurs de microfilaires	280	30,3 o/o
Microfilariose sans signes cliniques	211	23 o/o
Lymphangite avec microfilaires	69	7,5 o/o
Lymphangite sans microfilaire	105	11 o/o
Total des cas de lymphangite	173	18,8 o/o
Eléphantiasis avec microfilaires	25	2,73 o/o
Eléphantiasis sans microfilaires	58	12 o/o
Total des cas d'éléphantiasis	83	9 o/o
Total des cas cliniques avec microfilaires	72	7,7 o/o
Total des cas cliniques sans microfilaires	110	12 o/o
Total des cas cliniques	182	20 o/o
Total des cas de filariose	390	42,58 o/o

Dans 5 cas seulement l'éléphantiasis n'était pas accompagné de lymphangite.

Notons d'abord que la population est moins infestée du côté lagon que du côté montagne par rapport à la route (156 cas contre 229) ce qui est normal si l'on se réfère à la biologie de *Stegomyia pseudoscutellaris*. Par ailleurs les individus de race blanche sont aussi touchés par les œdèmes et l'éléphantiasis que les autochtones dont l'immense majorité est d'ailleurs métissée.

L'enquête dans ce district de Paea révèle des chiffres suggestifs.

Sur 234 maisons, il y en a 191 avec au moins un individu infecté (82 o/o).

Sur une distance de 2 km. sur 38 maisons, 33 contiennent au moins un porteur de microfilaires. Dans une maison prise au hasard, il y a 6 porteurs de microfilaires. Dans une autre sur 8 personnes, 6 sont éléphantiasiques, 2 sont porteurs. Dans une troisième sur 6 personnes, 4 ont de la lymphangite, 4 sont porteurs. Dans une quatrième, la mère est éléphantiasique, 5 enfants ont de

la lymphangite, le plus jeune à 3 ans. On pourrait multiplier les exemples.

Voici encore quelques données :

Sur l'ensemble des habitants du district 57 o/o des infectés sont des hommes.

Le sommet de la courbe des porteurs de microfilaires se place entre 21 et 30 ans. C'est souvent chez des individus très âgés que l'on trouve les microfilarioses les plus intenses. Les symptômes de lymphangite débutent à 6 ans, le maximum est à 25 ans. Les premiers signes d'éléphantiasis débutent à 15 ans, mais dans la majorité des cas c'est 40 ans.

Dans 22 cas sur 83 cas d'éléphantiasis, une jambe seule est intéressée, les 2 jambes dans 17 cas, les bras dans 23 cas, les 4 membres dans 4 cas, les organes génitaux dans 9 cas.

Le maximum des cas d'éléphantiasis se situe à 48 ans, le minimum à 17 ans.

Le rapport entre l'existence de l'éléphantiasis et la microfilariose sanguine sont également intéressants.

Sur 53 cas ayant le *feefee* depuis 1 à 10 ans,	16 sont positifs.	30 o/o
Sur 17 cas ayant le *feefee* depuis 11 à 20 ans,	7 sont positifs.	41 o/o
Sur 13 cas ayant le *feefee* depuis 21 à 52 ans,	2 sont positifs.	15 o/o

Comme partout ailleurs, les progrès de l'éléphantiasis correspondent à une restriction de la filariose sanguine. Mais la présence de microfilaires dans les cas avancés prouve l'intensité de la réinfestation.

Il y a également une relation intéressante entre l'éléphantiasis, la lymphangite et la microfilariose.

46 o/o des cas de lymphangite sans éléphantiasis sont positifs.

32 o/o des cas de lymphangite avec éléphantiasis sont positifs.

Aucun des cas d'éléphantiasis sans lymphangite ne sont positifs. Il semble donc que la lymphangite soit un symptôme de réinfestation récente.

Il est intéressant de rappeler les résultats des enquêtes précédentes. Tribondeau en 1900 examinant à Tahiti 62 éléphantiasiques dans l'Archipel, trouve 23 porteurs de microfilaires (38 o/o). A Moorea sur 38 individus de 12 à 25 ans, non éléphantiasiques, il trouve 6 positifs (15,8 o/o).

Dubruel (1909) constate l'existence de nombreux éléphantiasiques (1 sur 12 habitants à Moorea). En 3 ans il n'a vu que 6 cas de chylurie. Mais il n'a trouvé aucun porteur de microfilaires à Tahiti, sauf un, et à Moorea aucun cas positif sur 200 examens. Cette microfilariose à éclipse est, pour le moins, curieuse.

Les moustiques.

Nous avons trouvé 5 espèces de moustiques : 3 sont communes : *Aedes scutellaris-pseudo scutellaris*, *Aedes ægypti*, *Culex quinquefasciatus* (*fatigans*). Deux autres sont plus rares : *Culex annulirostris* et *Culex sitiens*.

Aedes ægypti est très abondant partout et strictement domestique. Pratiquement réfractaire à la filariose, il joue un rôle peu important.

Culex fatigans : domestique et piqueur de nuit, se reposant dans les habitations. Commun partout, mais abondant par place seulement. Les larves, comme d'habitude, se trouvent dans les eaux boueuses et polluées. Toujours dangereux en raison de son caractère domestique.

Aedes scutellaris pseudo-scutellaris : C'est le vecteur majeur de la filariose dans le Pacifique Sud. Sa biologie est bien connue. A Tahiti et dans les Iles, il est partout et attaque férocement. La nuit, il reste dans la végétation, les hautes herbes. Il pique le jour. Sa distance de vol est courte. Si le temps est ensoleillé il franchit difficilement 50 m. d'une aire dégagée, et pique aux premières heures du matin ou le soir. Mais ici les maisons sont plongées dans la végétation, les gîtes sont à proximité et, par temps de pluie, ce moustique pique toute la journée. Il ne se repose jamais dans l'habitation. Les gîtes larvaires sont partout, artificiels et naturels, pourvu que l'eau y soit pure. La noix de coco fendue joue un rôle prépondérant. Ici les gîtes des adultes sont si proches des habitations que les gîtes larvaires se confondent avec ceux d'*A. ægypti*. *A. pseudoscutellaris* est parfois domestique par ses larves, mais jamais sous sa forme adulte.

L'indice naturel d'infestation est extrêmement élevé dans les districts. Environ 50 o/o des spécimens que nous avons disséqués présentaient des larves âgées de 4 à 7 jours.

Au point de vue vecteurs, la situation est la même dans les Iles sous le Vent. *S. pseudo-scutellaris* existe en véritables essaims dans les atolls les plus déserts.

Le genre de vie des habitants, les conditions géographiques, l'abondance extrême et la très grande réceptivité de l'hôte vecteur expliquent l'importance de l'endémie, ou plutôt de l'hyperendémie filarienne qui existe dans ces Iles du Pacifique Sud, et qui est beaucoup plus développée qu'aux Fidji, par exemple.

Nul doute que grâce au D. D. T., au diéthylcarbamazine, on n'arrive rapidement à arrêter l'intense réinfestation à laquelle sont soumis les habitants depuis leur naissance.

Institut de Recherches Médicales de l'Océanie Française
(Papeete, Tahiti)
Comité Scientifique de l'Université
de Californie du Sud pour les Recherches sur
la filariose dans le Pacifique.

CRUSTACÉS COPÉPODES COMME ENNEMIS NATURELS DE LARVES D'ANOPHÈLES

Par K. LINDBERG (*)

Je viens de prendre connaissance d'une note, parue en 1938 aux Etats-Unis, où l'auteur, H. S. HURLBUT, a observé un cyclopide (Crustacé copépode) se nourrir d'une larve d'anophèle.

HURLBUT dit que dans la littérature il n'existait aucune référence aux copépodes comme animaux carnassiers de larves de Culicidés et que HINMAN (1934), dans sa revue de la question, n'en avait pas fait mention.

La découverte de l'auteur américain avait été faite au laboratoire au cours d'élevage de larves d'anophèle dans un verre à montre, un *Microcyclops varicans* s'étant attaqué à la partie postérieure d'un *Anopheles quadrimaculatus* au premier stade larvaire, amputa les deux derniers segments et les mangea en rejetant les soies dorsales du segment anal. Bien qu'elle n'ait pas été faite dans des conditions naturelles cette observation est intéressante, car dans ce cas il s'agit d'un cyclopide de petite taille et qui paraît commun aux Etats-Unis dans des eaux où gîte l'anophèle en question. La longueur du *Microcyclops varicans* (Sars) varie en général entre 0,70 et 1 mm. (sans les soies furcales).

MARTINI, dans sa liste très complète des ennemis naturels des larves d'anophèles, avait aussi omis les Crustacés copépodes, et, à ma connaissance, ce n'est qu'en septembre 1935 qu'a été faite la première observation à ce sujet.

Dans un petit étang ombragé, près de la ville de Boroudjerd altitude 1.676 m. (Lorestan, Iran), j'avais alors observé à plusieurs

(*) Séance du 9 mars 1949.

reprises des *Megacyclops viridis* assaillant des larves d'*Anopheles superpictus* à tous les stades de développement, les mutilant et les ingérant. Après transfert des larves et des cyclopes dans des bocaux, ces derniers ont continué à se nourrir des larves d'anophèles.

Dans ce cas, il s'agit d'un cyclopide beaucoup plus grand que le *Microcyclops varicans*, la taille du *Megacyclops viridis* (Jurine) allant de 1,5 mm. à plus de 3 mm. (sans les soies furcales). A Boroudjerd, je n'ai cependant pas observé d'individus dépassant 1,955 mm.

Un fait qui mérite d'être signalé, c'est que dans l'étang en question existait à profusion une nourriture appropriée aux cyclopes, car aussi bien le phyto- que le zoomicroplancton y abondaient. Les *Megacyclops viridis* y paraissaient pourtant montrer une prédilection pour les larves d'*A. superpictus*. Il y avait là aussi de nombreuses larves de *Culex*, mais je ne les ai pas vues être attaquées par les cyclopes. A ce sujet, il faut cependant mentionner que je les ai beaucoup moins regardées que les larves d'anophèles et je ne les ai pas recueillies.

Dans le biotope en question vivaient aussi des *Eucyclops serrulatus* (Fischer), ceux-ci moins nombreux que les *Megacyclops viridis*. A leur sujet, je n'ai fait aucune observation par suite de leurs dimensions plus petites et de leur coloration, dans cet étang, beaucoup moins frappante ; je ne les ai aperçus qu'au moment du triage après le traitement au formol. A cause de leur forte taille et de leur coloration verte intense, les *Megacyclops viridis* attiraient par contre forcément l'attention et je ne pouvais pas manquer de les voir et de suivre les luttes violentes des larves contre leurs agresseurs.

Il est bien connu que les cyclopides, aux mandibules fortement dentées et maxilles souvent puissantes, ne se nourrissent pas exclusivement d'organismes et de débris végétaux, mais sont aussi des carnassiers. Le rôle possible comme auxiliaires dans la lutte antipaludique de ces petits animaux communs, très répandus, souvent abondants et presque ubiquistes dans les eaux stagnantes douces et saumâtres, est un champ ouvert aux investigations futures.

Bibliographie

Hurlbut (H. S.). — *Jl. Parasitol.*, 1938, XXIV, p. 281.
Lindberg (K.). — *Bull. Musée Hist. nat. Belgique*, 1936, XII, n° 17 p. 6, 7, fig. 8 (photographie du biotope).

NOTES SUR LA BIOLOGIE D'*AEDES ÆGYPTI* EN BASSE COTE D'IVOIRE

Par M. HOLSTEIN (*)

Au cours d'une tournée effectuée en novembre-décembre 1948, en Basse Côte d'Ivoire, il nous a été donné d'étudier quelques conditions particulières de la biologie d'*Aëdes (Stegomyia) ægypti* Linné 1762. Les recherches que nous avons faites se situent sur la bordure de sable, entre mer et lagune, qui s'étend de Grand-Bassam à Abidjan.

En dehors des gîtes classiques, tels que fosses septiques insuffisamment closes, puits dans les concessions européennes et indigènes, tonneaux d'arrosage, boîtes de conserves et vieux récipients domestiques, amoncellements de vieilles ferrailles, etc..., et trous de crabes (où les larves d'*A. ægypti* cohabitent souvent avec d'autres *Aëdes*, des *Uranotœnia* et, parfois, *Anopheles gambiæ*), — tous gîtes qui font l'objet d'une surveillance régulière des manœuvres du Service d'Hygiène —, notre attention a été attirée par un gîte déjà signalé mais dont l'importance nous semble avoir été bien souvent négligée. Ce gîte est formé par les coques des noix de coco qui, après consommation du fruit, sont abandonnées sur le sol par les indigènes. Elles sont remplies par les précipitations et servent de lieu de ponte pour les femelles gravides. Pendant la saison où la fréquence des pluies est faible, les œufs, étant donnée leur durabilité, resteront accrochés aux parois des coques jusqu'à la précipitation qui leur donnera la possibilité de se développer.

Nous avons constaté que ces coques se trouvent en très grand nombre, plusieurs milliers, tout le long du littoral, formant, par places (dans le village d'Azuretti et dans les diverses pêcheries en particulier), des amas de plusieurs centaines. Les coques contenant de l'eau nous ont fourni une moyenne de 400 larves et nymphes chacune, toutes étant de l'*A. ægypti* (ce qui donne un indice larvaire stegomyien de 100 o/o). Quant aux coques vides, nous les avons utilisées pour effectuer des élevages dans les conditions naturelles. Ces élevages ont été pratiqués de la façon suivante :

Une coque vide (une sur trois, en moyenne, contenait des œufs) était remplie avec de l'eau provenant d'une coque qui avait contenu

(*) Séance du 9 mars 1949.

des larves, ce qui permettait aux œufs fixés sur les parois de se développer. La coque était déposée dans le jardin de la case que nous occupions, nous permettant ainsi de suivre de très près le cycle évolutif. Celui-ci était — nous donnons les chiffres moyens — de 8 jours, répartis comme suit :

De l'œuf à la larve	2 jours
De la larve à la nymphe	5 »
De la nymphe à l'adulte	1 »

La température moyenne de l'eau contenue dans la coque était de 29° C, avec une amplitude maximum de 2° C.

A 32° C, dans des conditions expérimentales artificielles — les nymphes étant placées dans des petits tubes de 12 mm. de diamètre sur 7 cm de hauteur — le passage de la nymphe à l'adulte s'effectuait en moins de 12 heures, ce qui permet de supposer que, dans certaines conditions, le cycle complet peut être singulièrement raccourci.

Dans les conditions naturelles de l'expérience, de même qu'au cours des captures d'adultes effectuées dans les refuges, le nombre des mâles était toujours légèrement supérieur à celui des femelles, et cette différence peut être traduite par les chiffres moyens de :

43 o/o de femelles ;

57 o/o de mâles ;

pourcentage calculé sur plusieurs centaines d'exemplaires.

Exophilie, endophilie.

Nous avons pu constater qu'en ce qui concerne les *Aëdes ægypti* issus de ce gîte particulier que représentent les coques de noix un certain nombre d'observations méritent d'être faites au sujet de la périodicité de leur endophilie. En effet, si, de 17 heures à 7-8 heures du matin, on peut facilement capturer *Aëdes ægypti* dans les habitations, où sa piqûre se fait douloureusement ressentir, et dans lesquelles le nombre de femelles est alors considérablement supérieur à celui des mâles, par contre il est assez rarement trouvé au cours de la matinée et jusqu'aux environs de 17 heures. C'est à l'extérieur des cases qu'il convient de faire les recherches. On trouve alors *A. ægypti* d'abord dans les garages, les entrepôts, les cases inhabitées, ensuite, et surtout, au milieu d'une végétation dont les éléments semblent former une association particulière que l'on peut voir tout au long de cette partie de la côte envisagée et dans laquelle (ou à proximité de laquelle) sont rejetées les noix de coco incriminées.

Cette association est composée principalement de :

Lochnera rosea Reichb. (« Pervenche de Madagascar »).

Sida (alba ?) Linné.

Indigofera sp.

Ces plantes entourent, outre les cocotiers, deux arbres : le Filao (*Casuarina equisetifolia*) et le Coco-manguier (nom scientifique non déterminé) dont les anfractuosités des troncs servent de refuge à de nombreux *A. ægypti*. Ces plantes ménagent, entre leurs tiges, sous leurs feuilles, une zone d'ombre, à l'abri du vent, dont la température est toujours nettement plus basse que la température ambiante, le degré hygrométrique plus élevé, toutes conditions qui doivent délimiter un microclimat bien différencié, favorable au stationnement du moustique. Un observateur (nous avons fait faire l'expérience à plusieurs personnes) placé au sein de cette végétation, dans la matinée ou au début de l'après midi, voit au bout de quelques secondes des nuées d'*Aëdes* voltiger autour de ses jambes.

Prophylaxie.

L'importance de ce gîte, permanent, nous a paru très grande, et le Médecin Colonel David, Directeur Local de la Santé Publique à Abidjan, a bien voulu (qu'il en soit ici remercié) s'intéresser de très près à ce type de gîte du vecteur de la fièvre jaune. La présence de milliers d'*Aëdes ægypti* le long de la côte détermine un risque d'épidémie contre laquelle seules des mesures draconiennes, qui paralyseraient la vie économique, seraient efficaces. Le trafic intense, par route, entre Abidjan et Grand-Bassam, l'activité des wharfs de Bassam et Port-Bouet sont des facteurs de dissémination qu'il ne faut pas négliger. En outre les descentes de billes de bois faites, par la Comöe, sur Bassam, provoquent un va et vient constant de réservoirs de virus.

La lutte devra donc être menée non pas jusqu'à l'éradication totale qui semble bien improbable, mais tout au moins jusqu'à l'abaissement aux environs de 5 o/o de l'indice larvaire, compte tenu de tous les gîtes domestiques de cette région. Cette lutte devra être conduite contre les noix au sol et non, comme la proposition en a été faite, contre le cocotier lui-même en l'abattant. Il ne peut être question de mesures chimiques qui exigeraient des crédits immenses, des quantités énormes d'insecticide et un personnel innombrable, disproportionnés en regard du résultat à obtenir. Par contre deux manœuvres d'hygiène, accompagnés d'un camion, suffiraient au ramassage, hebdomadaire, des coques.

Nous tenons en outre à signaler l'existence, dans la région forestière qui s'étend entre Abidjan et Agboville et que nous avons parcourue, d'un gîte stégomyien très riche dont les caractéristiques sont identiques à celles du gîte précédemment décrit. Il est constitué par les cabosses de cacao qui forment, à proximité des exploitations, des amas de plusieurs centaines, sinon de plusieurs milliers. Ce sont les cabosses situées principalement à la base des tas qui fournissent de très grandes quantités de larves et de nymphes. Les adultes d'*A. ægypti* ont le même comportement que sur le littoral avec cette différence qu'il est très rare d'en capturer dans les habitations. Par contre, ils sont abondants dans une végétation-refuge proche des gîtes, végétation basse et dense, beaucoup plus riche que celle des refuges côtiers, et dont l'étude pourrait être entreprise par un spécialiste.

Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie
Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

Cette courte étude a été mise à profit par la Direction de la Santé Publique à Abidjan. Souhaitons qu'elle puisse être profitable en d'autres points de la Côte d'Afrique.

Nous ne la terminerons pas sans remercier le Médecin-Lieutenant-Colonel BERNET, Chef de la Section Paludisme du S. G H. M. P. de l'A. O. F., qui, au cours de cette tournée, nous a constamment guidé de sa longue expérience sur le terrain, et le Médecin-Capitaine VILAIN, Directeur du Centre d'Etudes des Trypanosomiases Africaines, qui a eu l'amabilité de déterminer les plantes que nous lui avons soumises. Enfin nos remerciements, et non les moindres, vont au Médecin-Colonel LE ROUZIC, Directeur du S. G. H. M. P., qui, en nous chargeant d'une mission en Basse Côte, nous a fourni l'occasion d'entreprendre cette étude.

EXPÉRIENCE DE LUTTE ANTIMOUCHES AU MAROC

Par J. GAUD, H. BARDON et P. LAFOND (*)

La pullulation des mouches pose, au Maroc comme dans toute l'Afrique du Nord, un problème de confort et d'hygiène. Cette pullulation est effrayante dans certaines zones rurales. Les populations autochtones subissent ces insectes avec une résignation surprenante. L'énervement éprouvé par les Européens, moins stoïques, à

(*) Séance du 9 mars 1949.

l'innombrable contact de *Musca domestica* ou aux piqûres de *Stomoxys calcitrans* justifierait à lui seul une lutte antimouches. De plus, le rôle de ces dernières dans la transmission d'affections intestinales ou oculaires est certain quoique d'appréciation exacte difficile.

Les mœurs du milieu rural marocain rendent difficile une action dirigée contre les larves ou les pupes. La lutte anti-imaginale par pulvérisation, sur les parois des habitations, d'insecticides de contact à effet remanent méritait donc d'être essayée. Son efficacité et son rendement étaient-ils satisfaisants dans les conditions propres au milieu rural marocain ?

Une expérience a été faite dans la région de Meknès (tribu des Guerouane du Sud). A l'altitude de 600 m., entre la plaine du Saïs et les contreforts du Moyen Atlas, le climat est celui du Maroc atlantique intérieur : température élevée en été, dépassant 40° plusieurs jours chaque année, avec variations saisonnières et nycthémérales fortes — pluies relativement abondantes (800 mm. par an) tombant presque uniquement entre octobre et mai — hygrométrie atmosphérique faible.

Cette expérience a porté sur une centaine de logements, en maçonnerie pour la plupart, de une à trois pièces chacun, groupés en deux agglomérations :

Caves des Aït Souala.	35 logements
Domaine Cherika.	64 logements

L'ensemble des murs représentait une surface d'approximativement 6.950 m^2.

Tous les logements ont été traités par pulvérisations d'une solution de D. D. T. à 5 o/o dans le gaz-oil. Les pulvérisations ont été refaites périodiquement tous les 25 jours environ, durant les mois de juin à décembre inclus. A chaque opération, les pulvérisations étaient conduites de façon à laisser sur les parois traitées un dépôt résiduel de o g. 8 à o g. 9 de produit pur.

Un rouleau de papier attrape mouches était laissé dans sept des logements traités et renouvelé chaque semaine. Le chiffre des mouches trouvées engluées a permis de suivre l'efficacité des opérations. Des papiers attrape-mouches étaient également placés dans trois logements témoins, relativement isolés des autres bâtiments. Ce sont les chiffres moyens des captures faites dans ces conditions qui ont servi à dresser le tableau ci-dessous et le graphique ci-contre.

Dates des pulvérisations	Date de relève des pièges	Temps écoulé depuis la dernière pulvérisation	Nombre de mouches capturées — Logements traités (moyenne)	Nombre de mouches capturées — Stations témoins (moyenne)	Durée de séjour du piège	Observations
5 mai			⩾ 1.000 (*)	⩾ 1 000 (*)		
	10 mai	6	126	⩾ 1 000 (*)	5	
	17 »	13	203	⩾ 1.000 (*)	7	
	24 »	20	527	⩾ 1.000 (*)	7	
31 mai	31 »	27	683	⩾ 1 000 (*)	7	
	7 juin	7	352	950	7	
	14 »	14	329	425	7	Vent d'est violent.
23 juin	23 »	23	332	440	9	
	28 »	5	73	265	5	
	5 juillet	12	40	61	7	
	12 »	19	69	—	7	Les premières stations témoins abandonnées par leurs occupants ont dû être remplacées.
19 juillet	19 »	26	48	—	7	
	26 »	7	31	—	7	
	2 août	14	31	—	7	
	9 »	21	37	500	7	
16 août	16 »	28	136	750	7	
	26 »	10	52	810	10	
	30 »	14	145	485	4	
	6 sept.	21	217	690	7	
11 sept.	11 »	26	211	945	5	
	18 »	7	52	920	7	
	28 »	17	262	820	10	← Pas de D. D. T. résistance sur 20 mouches capturées à cette date dans les logements traités.
4 oct.	4 octobre	23	434	940	6	
	11 »	7	171	875	7	
	18 »	14	447	⩾ 1 000 (*)	7	
25 oct.	25 »	21	390	940	7	
	30 »	5	155	875	5	
	6 nov.	12	216	833	7	
	13 »	19	536	940	7	
19 nov.	19 »	26	426	940	6	
	26 »	7	234	750	7	
	3 déc.	15	245	940	7	
10 déc.	10 »	20	174	750	7	
	17 »	7	46	880	7	
	24 »	14	21	350	7	Froid et pluies.
	31 »	21	16	135	7	

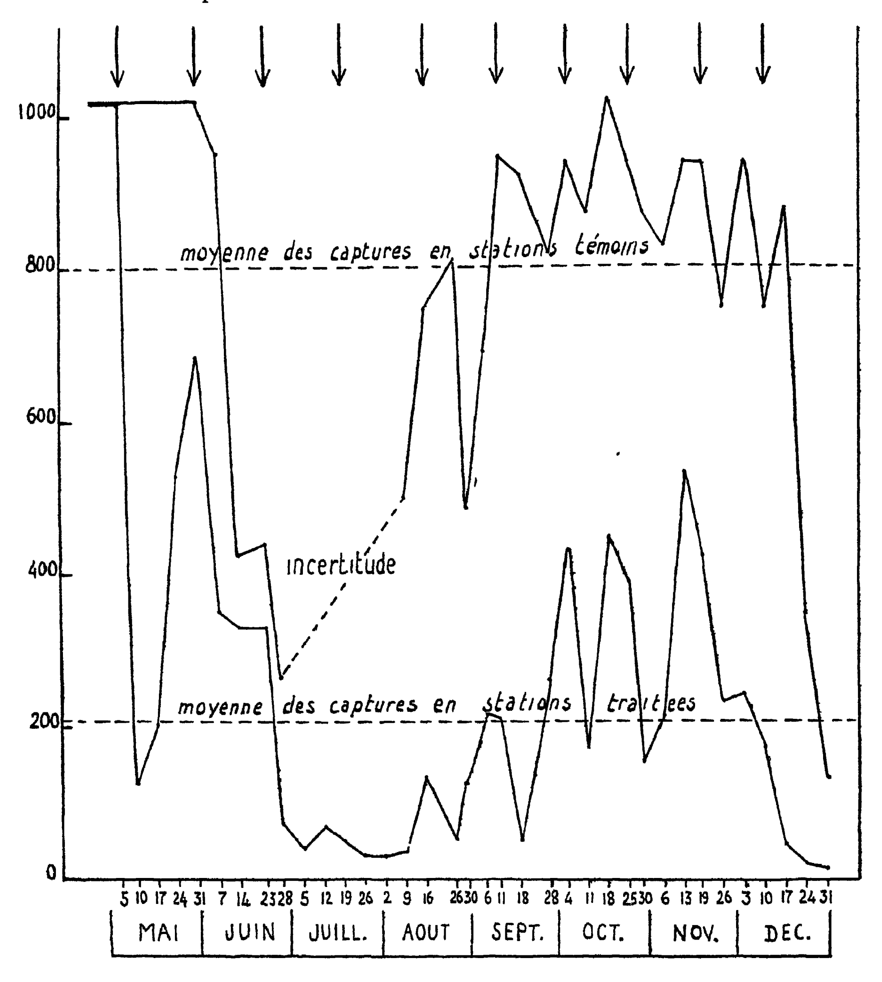
(*) Papier complètement couvert par les mouches.

Notons-le : *les chiffres ci-dessus n'objectivent qu'une partie de l'efficacité réelle.* Les conditions du contrôle, par piège à séjour prolongé, exposent en effet à deux erreurs :

— d'une part, surestimation de la densité des mouches dans les logements traités. Un certain nombre de celles-ci viennent s'engluer avant de s'être posées sur les parois traitées, ou avant que la diffusion du toxique n'ait provoqué les accidents nerveux mortels ;

— d'autre part, une sous-estimation de la densité des mouches

dans les stations témoins. Les chances de capture diminuent rapidement, en effet, au fur et à mesure que le papier piège se couvre d'insectes capturés.



Les différences observées entre logements traités et stations témoins n'en sont que plus significatives.

Si nous suivons le déroulement de l'expérience dans le temps, nous notons :

— l'efficacité certaine du premier traitement. La densité est tombée au 1/10 de la densité primitive pendant 6 jours, est restée inférieure à la moitié de la densité primitive pendant 20 jours ;

— l'efficacité beaucoup moins évidente, pour des raisons mal précisées, du deuxième traitement ;

— les 3e et 4e traitements ne peuvent être jugés. La diminution spontanée de la densité des mouches pendant la période la plus chaude et sèche de l'été d'une part et, d'autre part, un flottement dans l'observation des stations témoins interdisent toute conclusion.

— Enfin les traitements d'août, septembre et octobre ont donné des résultats satisfaisants. La densité des mouches dans les stations traitées est restée basse, égale à peu près au 1/4 de la densité dans les stations témoins.

D'un point de vue strictement technique le résultat obtenu est donc intéressant. Malheureusement, le prix de revient de l'opération paraît devoir en limiter l'extension. Sans doute le rendement peut-il être amélioré en substituant aux solutions dans le gaz-oil des bouillies aqueuses de D.D.T. (type Néocid mouillable). Ces dernières se sont révélées très supérieures aux solutions, au Maroc du moins, dans la lutte antianophélienne. Leur prix de revient est moins élevé et leur effet insecticide remanent de plus longue durée. Il convient aussi de tenir compte de l'action simultanée sur d'autres arthropodes, puces et anophèles en particulier. De toute façon, avant de généraliser la méthode, il faudra, au cours d'expériences prolongées, mesurer le retentissement réel de la lutte antimouches ainsi conduite sur les affections intestinales et oculaires.

(Travail de l'Institut d'Hygiène du Maroc).

TOXICITÉ DU S. N. P. SUR *ARGAS PERSICUS*

Par A. PELLOUX et Ph DECOURT (*)

Le S. N. P. (**) possédant une toxicité très grande sur de nombreux invertébrés, des essais ont été faits sur *Argus persicus*. On se rappelle que c'est avec ce parasite que MARCHOUX et SALIMBEIN ont démontré pour la première fois, le rôle d'un hôte intermédiaire dans la transmission des spirochétoses. « Cette découverte a été féconde car elle a orienté d'une façon précise les recherches d'un grand nombre d'auteurs et elle a permis d'affirmer le rôle des *Ornithodorus* en pathologie humaine » (BRUMPT). L'*Argas*

(*) Séance du 12 janvier 1949.

(**) Nous rappelons que le S. N. P. est le thiophosphate O' diéthyl O'' paranitrophényl, et qu'il est aussi désigné sous le nom générique de « Sulphos ».

Nos essais ont été faits avec le produit qui se trouve dans le commerce sous le nom de rhodiatox.

persicus transmet plusieurs races de spirochètes à divers oiseaux.

L'étude a été faite au laboratoire dans les mêmes conditions que pour la recherche de la toxicité sur les triatomides (*).

Essais de poudres toxiques. — Nous avons utilisé du rhodiatox en poudre contenant 0,25 o/o de S. N. P. et dilué cette « poudre mère » avec du talc pour les concentrations plus faibles.

Pour chaque concentration, l'essai a porté sur deux lots de 10 acares, le dépôt de poudre après opération étant 0 mg. 15 par centimètre carré.

Les résultats ont été les suivants :

M nombre de morts.

I nombre d'intoxiqués.

V nombre de vivants sans signes d'intoxications.

Concentrations de la poudre en S. N. P.	Lots	Résultats après											
		24 heures			48 heures			72 heures			96 heures		
		M	I	V	M	I	V	M	I	V	M	I	V
1 p. 400	a	1	9	0	9	1	0	10	0	0	10	0	0
	b	3	7	0	7	3	0	7	3	0	10	0	0
1 p. 1.000	a	2	1	7	7	3	0	9	1	0	10	0	0
	b	0	2	9	8	3	0	8	6	0	9	2	0
1 p. 1.500	a	0	1	9	1	5	4	7	3	0	8	2	0
	b	0	3	7	2	2	6	7	2	1	9	1	0
1 p. 2 000	a	0	2	8	6	1	3	7	3	0	9	1	0
	b	0	2	8	2	1	7	4	6	0	9	1	0
Témoins	a	0	0	10	0	0	10	4	0	6	5	0	5
	b	0	0	10	0	0	10	4	0	6	4	0	6

On constate :

1° que le S. N. P. est toxique pour *Argas persicus*,

2° que la mort est obtenue après une période de temps plus longue que pour les triatomides,

(*) Voir note précédente. Toxicité du S. N. P. (thiophosphate O' diéthyl O paranitrophényl) sur des triatomides vecteurs de la maladie de CHAGAS. A. PELLOUX et PH. DECOURT, *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1949, t. XLII, n° 1-2, p. 22.

3e qu'à la concentration de 1 p. 400, tous les acares sont tués en 4 jours au maximum et qu'aux concentrations plus faibles, jusqu'à 1 p. 2.000, ils sont presque tous tués dans le même temps (9 sur 10).

Essais d'émulsions. — Nous avons utilisé l'émulsion de rhodiatox à 5 o/o de S. N. P. diluée dans l'eau.

Le liquide est pulvérisé, à des concentrations différentes, sur des boîtes de Pétri, à raison de 1 mg. de liquide par centimètre carré (correspondant à 10 g. par mètre carré).

Pour chaque concentration l'essai a été fait sur deux lots de 20 acares chacun.

Les résultats ont été les suivants :

Concentrations en S. N. P.	Lots	Mortalité après											
		24 heures			2 jours			3 jours			4 jours		
		M	I	V	M	I	V	M	I	V	M	I	V
1 p. 1.000	a	6	14		7	13		10	10		16	4	
	b	3	17		8	12		12	8		16	4	
1 p. 5.000	a	10	10		10	10		11	9		13	7	
	b	8	12		9	11		9	11		9	11	
1 p. 10.000	a	7	13		7	13		11	10		13	8	
	b	3	17		5	15		9	11		18	1	
1 p. 15 000	a	2	1[illegible]	2	7	13		9	11		10	10	
	b	3	17		6	14		8	12		9	11	

On constate qu'après 4 jours l'émulsion a tué une proportion moins grande d'acares que la poudre aux concentrations à 1 p. 1.000, 1 p. 1.500 et 1 p. 2.000. La poudre se montre donc en définitive un peu plus active que l'émulsion. Pourtant les signes d'intoxications débutent plus tôt avec l'émulsion qu'avec la poudre. Nous avions déjà fait les mêmes constatations dans nos essais du S. N. P. sur triatomes.

Aux concentrations faibles l'émulsion de S. N. P. reste toxique pour une partie des acares. Même à la concentration de 1 p. 15.000 ; et bien que la proportion des acares survivants au 4e jour soit la même que chez les témoins, on constate que 38 sur 40 (95 o/o) sont morts ou intoxiqués dès les premières 24 heures. A la

48e heure, 32,5 o/o des acares sont morts, 67,5 o/o intoxiqués, alors que tous les témoins au même moment sont encore normaux.

Les résultats obtenus tant avec la poudre qu'avec l'émulsion, sont moins homogènes que les résultats précédemment obtenus par nous sur les triatomes. On peut se demander si ce manque d'homogénéité ne traduit pas l'existence de facteurs de S. N. P. résistance, au moins partielle, chez certains individus, analogues à ceux qui ont été étudiés par MISSIROLI et BETTINI pour la mouche domestique vis-à-vis du D. D. T.

Résumé. — Le S. N. P. est toxique pour *Argas persicus*. La poudre est légèrement plus active que l'émulsion bien que celle-ci fasse apparaître les signes d'intoxication plus rapidement que la poudre. Les *Argas* sont assez inégalement sensibles à la toxicité du S. N. P.

Aux concentrations inférieures à 1 p. 1.000 jusqu'à 1 p. 15.000 inclus, tous les acares sont rapidement intoxiqués, mais la proportion des morts n'est pas plus grande que chez les témoins. La concentration 100 o/o mortelle est un peu supérieure à 1 p. 1.000.

DERMATITES VERRUQUEUSES HYPERKERATOSIQUES

Par M. L. R. MONTEL (*)

En présentant à notre société ces quatre photographies de Dermatites verruqueuses des pieds observés en Cochinchine je désire attirer l'attention des cliniciens sur les hyperkératoses des membres inférieurs si fréquentes sous les tropiques et dont la nosologie, l'étiologie et la pathogénie sont encore très obscures.

OBSERVATION I. — Il s'agit d'un Annamite PH. VAN C., âgé de 53 ans, originaire de Giadinh (Cochinchine).

Rien à signaler du côté des antécédents. N'a jamais eu de Pian ni de maladies vénériennes.

Serait malade depuis 4 ans. L'hyperkératose aurait débuté sur l'éminence hypothénar du pied droit. Depuis les lésions ont gagné progressivement pour occuper en grande partie la plante du pied en respectant le talon antérieur interne et moyen, le talon postérieur et la partie interne de la voûte (V. photo).

L'état général est excellent. Il s'agit d'un vaste placard de verrucosités confluentes allant de la dimension d'un grain de mil à celle d'une grosse lentille. Ces lésions sont sèches, verruqueuses, exubérantes, friables, séparées par des sillons profonds et irréguliers. Au niveau du

(*) Séance du 12 janvier 1949



Fig. 1. — Hyperkératose verruqueuse plantaire





Fig. 3. — Hyperkeratose plantaire verruqueuse.



placard la peau est très épaissie et il est impossible d'y faire un pli. La pression forte est douloureuse.

Pas de ganglions inguinaux ni épitrochléens.

Notre collègue J. BABLET a bien voulu pratiquer l'examen histologique de cette lésion, en voici le résultat : « hyperkératose très marquée « et epaississement correspondant des autres couches épidermiques.
« Nombreux globes épidermiques.

« Derme sclérose et infiltré de lymphocytes et d'histiocytes au voisi-« nage immédiat de la basale. Pas de polynucléaires, pas d'éosino-« philes, pas de plasmocytes, pas de cellules géantes, pas de bacilles « acido-résistants.

« Tuméfaction nucléaire des épithéliums.

« Ces caractères ne sont pas en faveur d'un léprome ou d'une lésion « syphilitique. Je crois qu'il s'agit de tuberculose verruqueuse ».

Mon observation qui date de 1935 est, je le reconnais, fort incomplète, elle ne note pas la présence ou l'absence de micro-abcès et à ce point de vue je n'ai pas conservé de souvenir précis. Elle ne parle pas non plus de bordure livide violacée comme on en voit dans certaines tuberculoses verruqueuses. La photo donne l'impression d'une hypochromie sur le bord externe du pied (cicatrice ?) et sous la voûte plantaire. Le fait de l'absence de ganglions cruraux et inguinaux n'est pas en faveur de la tuberculose mais ne saurait l'exclure absolument. L'examen histologique ne parle pas de micro-abcès ni de cellules géantes mais il signale de nombreux globes épidermiques probablement des pseudo-globes cornés comme on en a signalé dans la tuberculose verruqueuse.

J'avais envisagé à l'époque de l'observation le diagnostic possible de blastomycose verruqueuse ; mais il n'a pas été retenu par BABLET et il faut reconnaître que beaucoup de signes cliniques manquent pour l'affirmer. Ces temps derniers nous avons essayé avec BABLET de reprendre les blocs d'inclusion de 1935 pour déceler des champignons mais sans succès du fait que le matériel de coupes était presque épuisé. Il serait intéressant d'étudier de bonnes biopsies de lésions analogues au point de vue mycoses. On sait en effet combien le diagnostic clinique et histologique entre blastomycose et tuberculose verruqueuse est difficile.

L'examen histologique infirme le diagnostic de lésion pianique, la clinique aussi. Il n'y a par ailleurs aucune analogie entre les kératoses plantaires pianiques et l'hyperkératose de mon malade. Mais en Cochinchine il faut toujours penser au Pian.

J'admets donc dans ce cas la tuberculose verruqueuse.

La localisation des lésions pose un problème intéressant. J'ai observé en Cochinchine chez des sujets non tuberculeux de nombreux cas de localisations électives de la tuberculose verruqueuse à la plante des pieds. Cette localisation est rare en Europe ; elle s'explique facilement sous les tropiques par l'habitude qu'ont les indigènes de marcher pieds nus ; l'épiderme plantaire exposé par ce fait à de nombreux micro-traumatismes, a de fréquentes occasions d'être inoculé par un bacille de Koch provenant de crachats souillant le sol. Il serait utile, à ce point de vue et si de nouvelles observations se présentent, de savoir si un tuberculeux pulmonaire cracheur de bacilles cohabite avec le sujet atteint de tuberculose verruqueuse.

Il serait aussi très intéressant de savoir si, dans les pays d'Europe où les gens vont nu-pieds, la localisation de la tuberculose verruqueuse aux pieds est plus fréquente que dans les régions où tout le monde porte des chaussures.

Obs. II (mars 1935). — Ngy. thi Min, âgée de 32 ans originaire de Thû daumot (Cochinchine). L'hyperkératose du pied pour laquelle elle vient me consulter a débuté il y a 4 ans à la suite d'une éraflure banale du bord interne du pied gauche par une écharde de bois, guéri en quelques jours. La cicatrice de cette lésion est restée prurigineuse et par le grattage se sont développés des lésions verruqueuses à extension centrifuge.

Actuellement on constate sur le bord interne du pied, sa face dorsale et sur la cheville du même côté (V. photo) un vaste placard constitué par des verrucosités confluentes de la dimension d'un grain de mil à celle d'une lentille, nettement délimité, a bords irréguliers avec plages cicatricielles achromiques. Les lésions sont verruqueuses, sèches, exubérantes, acuminées par places et prurigineuses, à leur niveau la peau très épaissie ne peut être pincée, son aspect rappelle la peau de certains squales.

Il n'y a ni *micro-abcès*, ni ulcérations véritables. Quelques verrucosités sont décapitées par le grattage et surmontées d'une croutelle.

L'examen histologique que nous devons aussi à l'obligeance de J. Bablet conclut ainsi : « Hyperkératose marquée, globes épidermiques.
« Sclérose du derme infiltré de lymphocytes, *quelques cellules géantes*
« *du type Langhans;* réaction endothéliale des capillaires lymphatiques
« et sanguins ; pas d'éosinophiles, pas de bacilles acido-résistants.
« Tuberculose verruqueuse probable à vérifier par inoculation au
« cobaye ».

Dans ce cas la tuberculose me paraît plus évidente que dans le précédent. Cependant la présence de l'élément prurit pourrait faire soupçonner le Pian et l'inoculation par une écharde ligneuse amènerait à penser à une mycose analogue à celles que produisent les chromoblastomycoses. Mais, bien que la malade habite une région à endémie pianique, les antécédents pianiques manquent et l'histopathologie n'est pas celle du Pian ; le microscope n'a pas permis de mettre en évidence des éléments mycosiques.

Les réflexions suggérées par le 1er cas en ce qui concerne la localisation s'appliquent aussi à cette malade.

Obs. III. — Le Van Tieh, Annamite, 28 ans. Dermatite verruqueuse de la plante du pied gauche avec hyperkératose et fissuration. Etiologie inconnue. Le diagnostic peut hésiter entre tuberculose verruqueuse et blastomycose ; le Pian n'est pas complètement exclu. L'examen histopathologique n'a pu être pratiqué. L'analogie morphologique avec l'observation I est frappante.

Obs. IV. — La 4e photographie est celle d'une femme de 68 ans, Luong thi Thang, vue à Saïgon en 1935. Je joins cette photo aux trois précédentes bien que l'observation en ait été égarée. Comme on le voit il s'agit ici d'une lésion symétrique, verruqueuse, prurigineuse, lichénifiée s'accompagnant à sa partie supérieure de plaques de leuco-mélanodermie et du côté des orteils d'épaississement de la peau avec un certain degré de rétraction.

L'examen histopathologique n'a pu être pratiqué.

J'ai observé fréquemment des lésions semblables en Cochinchine chez des individus âgés. Mon impression est qu'il s'agissait dans beaucoup de cas de séquelles cutanées de Pian tertiaire ou de mycose à champi-

gnons imparfaits (Blastomycose). Cette dernière hypothèse cadre mal avec les symptômes cliniques ; on ne voit en effet ni ulcération ni micro-abcès. Le diagnostic de tuberculose verruqueuse n'est pas exclu bien que la symétrie des lesions ne soit pas en sa faveur ; c'est donc le type du « cas pour diagnostic » ; celui qui me satisferait le plus serait : hyperkératose pianique tertiaire, mais il n'explique pas la symétrie. On peut admettre aussi qu'il s'agit d'une lichénification secondaire sur terrain pianique.

Les Américains du Sud attribuent certaines dermatites verruqueuses des pieds et des jambes à la leishmaniose qui n'a jamais été signalée en Cochinchine. Al. Carrion et E. Koppish ont signalé à Porto-Rico des dermatites verruqueuses dues à la chromoblastomycose. D'après Nery Guimaraes le « mossy-foot », qui est aussi une dermatite verruqueuse dont l'aspect est analogue à celui de notre observation II, serait un syndrome qui peut être réalisé par l'éléphantiasis, le pian, les caratés, la syphilis et les leishmanioses tous compliqués de streptococcies. Pautrier, de Beurmann et Gougerot ont signalé des sporotrichoses verruqueuses.

Mon but en publiant ces quatre photographies est surtout de susciter de nouvelles observations mieux étudiées que les miennes pour élucider cet intéressant problème de dermatologie exotique.

Résumé

Présentation de trois observations de dermatites verruqueuses observées en Cochinchine. L'attention des cliniciens est appelé sur les hyperkératoses des membres inférieurs si fréquentes dans les tropiques et dont la nosologie, l'étiologie et la pathogénie sont encore très obscures.

Bibliographie

Carrion (Al.) et Koppisch (E.). — *Un cas de chromoblastomycose à Porto-Rico. Dermatite verruqueuse.*

Cornejo (Andres). — *Cas de leishmaniose cutanée américaine d'aspect peu commun.* Octava reunion de la Soc. Argentina regionale Santiago del Estero, 1933.

Guimaraes (Nery). — Manifestations pianiques tardives ressemblant cliniquement aux caratées tertiaires. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1947, t. 45, fasc. 2.

Gonzales (Gustavio) et Olivera y Silva (M.). — *La leishmaniose forestiere américaine forme verruqueuse.* Novena reunion de la Soc. Argentina de Patologia regionale Mendoza, oct. 1935.

DONNÉES ETHNOGRAPHIQUES RELATIVES AUX TRIBUS D'INDIENS KARAJAS ET JAVAHES DU MATTO GROSSO (BRESIL CENTRAL)

Par R. MAUFRAIS (*)

Il existe au Brésil une tribu d'indiens appelés « Chavantes » particulièrement réfractaires aux avances de la civilisation. Le massacre de toutes les expéditions s'aventurant sur leur territoire décida le gouvernement brésilien à envoyer sur place une mission pacificatrice.

Je fus affecté à cette mission au titre d'observateur étranger. Après trois mois d'un voyage lent, parfois pénible, dans une nature encore vierge où nous dûmes tailler notre piste au « matchette », nous arrivâmes enfin au « territoire interdit des Chavantes ». Après plusieurs tentatives d'approche, nos efforts se concluèrent par un échec et nous battîmes en retraite sous une grêle de flèches. La mission descendit alors 1.800 km. de rivière et la presque totalité du cours du Rio das Mortes ce qui lui permit de pénétrer l'intimité de certaines tribus riveraines, en particulier les indiens Karajas et Javahès, de race Guarani-Tupi.

Voici, très brièvement résumées les caractéristiques ethnographiques de ces peuplades primitives.

Hommes, femmes et enfants sont uniformément tatoués d'arabesques originales de teinte rouge et bleue parfaitement indélébile qui prêtent à leur physique un aspect rébarbatif. Les tatouages faciaux composés de deux cercles apposés sur les pommettes sont la marque distinctive de leur tribu. Une palme de bois de « Saran » taillée et polie avec des arêtes de coquillages est plantée dans leur lèvre inférieure, pendant jusqu'à mi-poitrine.

Ces tatouages sont l'objet principal de rites sacrés immuables. Voici la scène (en quelque sorte d'initiation, puisque réservée aux individus atteignant leur puberté) à laquelle j'ai pu assister : Le sorcier rassemble les jeunes gens du village, et revêtu de ses ornements de fête en fibre de cocotiers de fleurs et de plumes d'araras, opère devant sa case. Les jeunes gens sont allongés sur une natte d'écorce ; le sorcier s'agenouille auprès d'eux et les marque tout d'abord de l'empreinte d'une pipe de terre chauffée au rouge. Il burine ensuite la brûlure avec une pointe en os et mêle au sang de

(*) Séance du 12 janvier 1949.



Fig. 1. — Type indien Javahé (Rio Das Mortes). Palme de bois enfilée dans la lèvre inférieure.



Fig. 2. — Mère indienne et son enfant (Rio Das Mortes).

Fig. 4 — Indienne Javahe exécutant des tatouages sur la peau de son époux



Fig. 3 — Vieille indienne Karaja filant du chamire sur le seuil de sa case (village de Santa Isabel, Matto Grosso).

la blessure une teinture formée par la mixture d'un jus de fruit appelé « Génipapo » et de noir de fumée.

L'opération terminée, le sorcier exhibe une sorte de banc de forme oblongue s'élevant à 30 cm. au-dessus du sol gravé de bas relief figurant à la manière rupestre des animaux de la forêt et des indiens les poursuivant. Les uns après les autres les jeunes indiens viennent s'asseoir sur ce banc : le sorcier penché sur eux saisit à deux doigts la lèvre inférieure la retourne puis la traverse de part en part sans la moindre hésitation. Le patient ne manifeste aucun signe de douleur, les plaies ne s'infectent jamais cicatrisant au contraire très rapidement.

Le corps des indiens est uniformément couvert d'une sorte de patine huileuse qui le protège des piqûres de moustiques pullulant dans cette région; l'organe génital mâle est repoussé à l'intérieur des bourses, puis ligaturé avec une fibre dès le plus jeune âge, de manière à le protéger des moustiques et surtout d'un poisson microscopique hypothétique appelé « candiru » par les indigènes et qui suivant leurs dires, attiré par l'urine, pénètre dans l'urethre, envahit le système urinaire jusqu'à se multiplier et à provoquer une hémorragie entraînant rapidement la mort de l'individu atteint. La pratique de ce mode de protection entraîne l'atrophie partielle du membre (expliquant en partie la frigidité sexuelle des indiennes qui ne s'adonnent à l'acte conjugal que par besoin de reproduction. L'acte sexuel est public; les participants couchés sur le côté de manière à pratiquer la « caresse hindoue » (suivant les préceptes hindous), discutent librement avec les personnes présentes, mangeant même et prouvant leur satisfaction par de nombreuses éructations et flatuosités.

Les Karajas pratiquent le « viol collectif » à l'occasion des fêtes de « l'aruana ». La victime en général est une femme répudiée par son mari ou « une sacrilège » qui a surpris la fabrication d'objets et parures de danses, exclusivement réservés à la vue de l'homme. Ces jours-là, toutes les tribus avoisinantes sont conviées, et un grand banquet s'organise dont la femme formera en quelque sorte le plat de résistance. Les femmes et les enfants doivent obligatoirement assister au viol à titre d'exemple. Si la femme sacrifiée ne meurt pas, elle est envoyée à la case des prostituées qui ont pour charge de distraire les jeunes gens célibataires. Ceux-ci, de par la loi indienne, ne doivent pas travailler, jusqu'à ce qu'ils prennent femme. Ils vivent aux frais de la collectivité. La polygamie est admise et même pratiquée, mais l'homme généralement paresseux se contente d'une seule épouse, car, toujours de par la loi, l'indien peut posséder plusieurs femmes à condition de subvenir à leurs besoins... ce qui fait réfléchir les amateurs polygames.

Le mariage est précédé d'une épreuve de force destinée à prouver la valeur du guerrier ; généralement il est obligé de lutter avec un énorme poisson « le pirarucu » mis en réserve dans une vasque peu profonde. L'indien doit saisir le poisson par les ouïes et le jeter sur le sable hors de la vasque. Ce poisson atteint jusqu'à 3 m. de longueur ; l'étreinte de ses mâchoires plates et dépourvues de dents peut être mortelle.

Après l'épreuve de force le sorcier rassemble les époux sur la place du village et leur prodigue ses conseils. Les jeunes gens sont alors mariés et vivent dans la même case. Ils s'astreignent cependant à faire natte à part, car, s'ils sont mariés aux yeux de la loi, ils ne le sont pas organiquement. En général ils emploient une semaine ou deux (vivant dans une intimité propice) à faire connaissance. Cette époque de flirt pré-nuptial se termine suivant l'expression de l'indien lorsque « les deux jeunes gens ne se regardent plus avec des yeux curieux mais affectueux » ; c'est alors que s'accomplit la possession publique.

Les indiens adorent les enfants. Ils ont un grand respect pour les morts qu'ils pleurent pendant une longue periode. Les défunts sont enterrés dans une cavité où ils peuvent se mouvoir à l'aise et lorsqu'ils sont en décomposition, tassés dans des urnes funéraires.

Les photos rapportées par l'expédition que je vous présente montrent les caractères morphologiques externes de ces primitifs vivant sans aucun appui de la part des blancs, absolument livrés à eux-mêmes dans une nature éminemment hostile et pour conclure il serait à souhaiter que cessent toutes les tentatives de soi-disant civilisation qui ne font que dégénérer ces individus et les asservir.

Les indiens paraissent heureux, ils ignorent le travail organisé, n'ont aucune croyance bien définie (sinon l'adoration des éléments).

Résumé

Exposé relatif aux caractères morphologiques des tribus primitives d'indiens Karajas et Javahés du Matto Grosso (Brésil Central) livrées à elles-mêmes dans une nature hostile ; relation concernant les mœurs et les coutumes nuptiales de ces populations.

MÉMOIRES

ISOLEMENT D'UN ULTRAVIRUS DANS UN FOYER D'ICTERE ÉPIDEMIQUE SÉVISSANT EN OUBANGUI (A. E. F.)

2e note : étude expérimentale.

Par A. PELLISSIER (*)

Dans une note préliminaire nous avons rapporté ici-même, avec R. Lumaret, les données cliniques et épidémiologiques concernant un foyer d'ictère épidémique sévissant dans la région de Bossangoa, en Oubangui.

L'isolement d'un ultravirus a pu être pratiqué 3 fois à partir du sang de malades présentant une maladie avec ictère et 1 fois à partir du sang d'un malade présentant une maladie anictérique avec signes de myocardite.

C'est l'étude expérimentale de ce virus, poursuivie à l'Institut Pasteur de Brazzaville, qui fait l'objet de cette note.

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre gratitude à M. le professeur J. M. Montpellier et à M. le professeur agrégé Laffargue, de la Faculté de Médecine d'Alger, qui ont bien voulu se charger de nos examens anatomo-pathologiques.

Souches isolées

Nous avons déjà signalé les conditions dans lesquelles cet isolement a été effectué. Le sang des malades, avant de nous parvenir à l'Institut Pasteur de Brazzaville, étant resté au moins 2 jours à la température ordinaire, si ce n'est davantage.

Souche Sebam. — Malade ayant présenté un ictère fébrile bénin. Sang prélevé le 3e jour de l'ictère, et recueilli sur citrate de soude. Inoculation au cobaye par voie intrapéritonéale de 2 cm³ de sang. Cette souche a régulièrement donné chez le cobaye une maladie expérimentale caractérisée par de la fièvre, entre 40° et 41°, un amaigrissement progressif, la mort ne survenant qu'au bout de 1 mois et demi à 2 mois. L'un des passages a été fait avec filtration du sang sur Seitz. La souche a subi 7 passages sur cobaye, par inoculation de sang du cœur dans le péritoine ou sous-cutanée. Puis elle a été passée sur singe, lequel a fait une courbe

(*) Séance du 12 janvier 1949.

fébrile irrégulière pendant 2 mois et demi. A ce moment l'animal a été sacrifié agonisant et un passage sur cobaye par voie intrapéritonéale a de nouveau été pratiqué. Enfin le passage suivant a été fait par inoculation intracérébrale au cobaye et à partir du cerveau de cet animal des souris ont été inoculées par voie intracranienne. Les souris sont mortes les 8e et 9e jour en présentant les signes cliniques de la souche neurotrope. La souche a été alors abandonnée.

Souche Koffebona. — Malade ayant présenté un ictère fébrile bénin. La souche n'a subi que deux passages sur cobaye et a provoqué une maladie fébrile mortelle en 21 et 10 jours. Elle a été ensuite abandonnée par manque de temps.

Souche Danefio. — Malade ayant présenté une myocardite fébrile, sans ictère. L'inoculation intrapéritonéale de 2 cm^3 de sang du malade au cobaye a provoqué une réaction fébrile après une incubation de 15 jours. L'animal a été sacrifié le 22e jour et le passage suivant a donné chez les deux animaux inoculés la maladie typique mortelle le 10e-11e jour. Le passage suivant, par voie intracérébrale au cobaye, a donné une maladie mortelle en 9 jours et les souris inoculées par voie intracranienne à partir du cerveau d'un des cobayes précédents ont présenté la maladie typique de la souche neurotrope, avec mort le 7e jour. La souche a été ensuite abandonnée.

Souche Ten. — Ce malade a présenté une affection mortelle (Cf. Note préliminaire) et le sang a été prélevé la veille de la mort. Isolement de la souche par inoculation sous-cutanée de sang au cobaye. Les passages successifs ont été effectués par inoculation intrapéritonéale de sang total, de sérum, de foie, de cerveau, etc... Le virus a subi 13 passages et le 14e est actuellement en cours. Les 6 premiers passages ont donné une affection mortelle en 9 à 12 jours, sans incubation. A partir du 7e passage une incubation de 3 à 7 jours est apparue et la mort a été quelquefois retardée, jusqu'à 22 jours dans un cas. Il semble donc qu'il y ait une certaine atténuation de la virulence et l'explication en est sans doute dans le fait que les passages ont été effectués avec le sang ou les organes d'animaux sacrifiés agonisants, en fin de maladie.

Dès le second passage sur cobaye, la souche a été passée par voie intracérébrale sur cobaye d'abord, puis sur souris : elle constitue la souche neurotrope qui a subi 10 passages de cerveau à cerveau de souris (le 11e passage est actuellement en cours). Le 4e passage a été effectué avec un filtrat sur bougie L3 d'une émulsion cérébrale à 1/100. La souris est tuée le 6e-7e jour avec une régularité remarquable après avoir présenté les signes cliniques que nous décrirons plus loin.

Les tableaux suivants donnent les détails des passages de la souche Ten normale et de la souche Ten neurotrope.

Souche Ten normale.

Dates	Inoculations	Animal	Maladie expérimentale
9-1-48	S.-cut. Sang malade.	C. 3.748	Incub. = 19 jours. Fièvre. Mort 30 j.
9-2 48	Perit. Sang C 3.748.	C 3.797	Incub. = 0. Mort 12e jour.
20-2-48	Périt. Foie C. 3.797.	C. 3 813	Incub. = 0. Mort 12e jour.
3-3-48	Périt. Sang C. 3 813.	C. 3 834	Incub. = 0. Mort 9e jour.
12-3-48	Perit. Globules laves.	C. 3.843	Incub. = 0. Mort 9e jour.
20-3-48	Périt. Leucocytes lavés.	C. 3 857	Incub. = 0. Mort 8e jour.
30 3 48	Périt. Cerveau.	C. 3.877	Incub. = 3 j. Mort 10e jour.
8 4-48	Périt. Sang.	C 3.898	Incub. = 3 j. Mort 9e jour.
16 4 48	Périt. Sang	C. 3 945	Incub. = 5 j. Mort 11e jour.
26 4-48	Périt. Sang.	C. 3.997	Incub. = 3 j. Mort 9e jour.
3-5-48	Périt. Sérum	C 4 015	Incub. = 4 j. Mort 22e jour.
18-5-48	Perit Sang.	C. 4.056	Incub. = 7 j. Mort 12e jour.
15-6-48	Perit Sang (20 jours de conservation à — 8°).	C 4.119	Incub. = 0. Mort 7e jour.

Souche Ten neurotrope souris.

Dates	Inoculations	Animal	Maladie experimentale
9-2 48	Intracérébrale. Sang C. 3.748	C 3.796	Fièvre 41°-42°. Sacrifié 11e jour.
19-2-48	Intracérébrale. Cerveau.	S. 321	Convulsions. Mort [illegible] jour.
26-2-48	Intracérébrale. Cerveau.	S 327	Convulsions. Mort 7e jour.
3-3-48	Intracérébrale. Cerveau	S. 336	Convulsions. Mort 7e jour.
10-3-48	Intracérébrale. Cerveau. Filtration L^3.	S 402	Convulsions. Mort 10e jour.
2-4-48	Cerveau 13 j. à — 8°.	S. 423	Convulsions. Mort 7e jour.
15-4 48	Cerveau 8 j. à — 8°.	S. 456	Convulsions. Mort 7e jour.
29-4 48	Cerveau 9 j. à — 8°.	S. 496	Convulsions. Mort 6e jour.
14-5-48	Cerveau 10 j. à — 8°.	S. 586	Convulsions. Mort 6 jour.
31-5-48	Cerveau 13 j. à — 8°.	S 643	Convulsions. Mort 6e jour.
11-6 48	Cerveau 7 j à — 8°.	S. 665	Convulsions. Mort 6e jour.

Maladie expérimentale

Nous envisagerons successivement la maladie expérimentale causée par le virus normal et par le virus neurotrope. Il est bien entendu que chaque animal sacrifié fait l'objet de contrôles bactériologiques et parasitologiques. Il nous est arrivé d'avoir des animaux faisant des complications microbiennes, ils ont été éliminés. Par contre, nous n'avons jamais mis en évidence de spirochètes ni dans le sang, ni dans les organes, ni dans les urines des animaux en expérience.

Souche normale.

Cobaye. — A l'exception de la souche Sebam dont la virulence était inférieure aux autres souches pour tous les animaux de laboratoire, le virus donne au cobaye une maladie expérimentale aiguë mortelle en 8 à 12 jours. Il n'y a pas d'incubation, ou du moins elle est si courte qu'elle est masquée par la réaction fébrile de 24 heures succédant à toute inoculation intrapéritonéale de sang. Dès le lendemain de l'inoculation, la température est à 40°, et se maintient entre 40° et 41° pendant la durée de la maladie. La mort est toujours précédée d'une hypothermie brutale durant quelques heures et survenant surtout au cours de la dernière partie de la nuit ou de la matinée (fig. 1).

Au cours de cette maladie rapide, l'animal perd environ le 1/3 de son poids, et cet amaigrissement est nettement perceptible à partir des 6e au 8e jour.

La formule sanguine subit de légères modifications : augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des monocytes. Voici la moyenne enregistrée sur 10 animaux :

	A l'inoculation	Après 9 jours de maladie
Polynucléaires neutrophiles.	43,4	58,6
» éosinophiles.	2	1
» basophiles.	0,3	0
Monocytes.	19,6	6,2
Lymphocytes.	34,7	34,2

A l'autopsie, les animaux n'ont jamais présenté de teinte ictérique des téguments, des muqueuses ni du tissu cellulaire sous-cutané. Sans que ce soit absolu, on peut dire que les lésions constatées présentent deux types différents suivant la durée de la maladie :

Chez un cobaye mort en 8 à 10 jours, on constate une congestion généralisée des organes abdominaux et une teinte hémorragique du péritoine et du tissu cellulaire sous-cutané.

Chez un cobaye mort en 11 à 12 jours, on constate les mêmes lésions de congestion au niveau des organes abdominaux, sauf pour le foie qui est plus ou moins décoloré et jaunâtre.

Les lésions microscopiques confirment cette différence :

Foie : type congestionné. — Congestion généralisée. Etat de clarification des cellules hépatiques dans la région centro-lobulaire, atteignant parfois la périphérie de certains lobules. Les cellules de KUPFFER sont chargées de pigment noir et ocre.

Type décoloré. — Congestion généralisée. Dégénérescence graisseuse péricentrolobulaire. Pigmentation des cellules de KUPFFER.

Rate. — Hyperplasie réticulaire et folliculaire. Production de nombreux monocytes et macrophagie importante portant sur du pigment ocre et noir. On trouve parfois également de nombreux polynucléaires.

Rein. — Pas de lésion parenchymateuse. Congestion plus ou moins importante des capillaires, surtout glomérulaires.

Surrénale. — Congestion simple.

Nous retrouvons en somme chez le cobaye l'atteinte élective du foie signature de la maladie humaine.

Souris. — Les 32 souris inoculées avec les différentes souches, que ce soit par voie intrapéritonéale ou par voie intracérébrale, n'ont jamais rien présenté. La souris est insensible au virus normal. Nous verrons par contre qu'après passage sur cerveau de cobaye, le virus s'adapte facilement au cerveau de souris.

Rat. — Le rat n'a fait aucune réaction après inoculation de la souche Sebam. La souche Ten a donné chez l'un d'entre eux une légère réaction fébrile du 8e au 15e jour sans atteinte de l'état général.

Lapin. — Un lapin, inoculé par voie intrapéritonéale, a présenté, après une incubation de 2 jours, une courbe fébrile irrégulière et a été sacrifié agonisant le 45e jour. Il a présenté un amaigrissement considérable et était véritablement squelettique le jour de sa mort. A l'autopsie, on a constaté une congestion énorme du foie et des reins. L'examen microscopique a confirmé ces lésions de stase et de congestion Dans le foie existaient en outre des lésions dégénératives des cellules : celles-ci étaient plus petites que normalement, le cytoplasme contenait des inclusions vacuolaires et le noyau était de taille irrégulière.

Singe cercopithèque. — Trois animaux ont été inoculés avec la souche Sebam, deux par voie intrapéritonéale et un par voie intracérébrale.

Singe n° 116 *(Cercopithecus cephus).* Inoculation intrapéritonéale. Dès le lendemain, s'amorce une fièvre qui va évoluer irrégulièrement, avec des ondulations, pendant 2 mois et demi. L'état général a été peu touché, mais un amaigrissement progressif a été noté. La maladie s'est terminée par la guérison.

Singe n° 118 *(Cercopithecus l'hœsti).* Inoculation par voie intrapéritonéale. Incubation de 2 jours. Puis courbe fébrile irrégulière avec amaigrissement progressif. L'animal a été sacrifié agonisant après 2 mois de maladie. L'autopsie a montré une teinte ictérique très nette du tissu conjonctif sous-cutané, un foie congestionné et extrêmement friable. Les lésions microscopiques ont été les suivantes :

Foie. — Congestion importante et présence de pigment biliaire. Désorganisation des travées dans quelques lobules. Petits nodules inflammatoires à cellules rondes. Clarification des cellules hépatiques dans les régions péricentrolobulaires.

Rate. — Congestion et disparition presque complète des corpuscules de Malpighi.

Rein. — Congestion et grande quantité de pigment biliaire dans les tubes.

Singe n° 119 *(Cercopithecus l'hœsti).* Inoculation intracérébrale. L'animal a présenté une courbe fébrile analogue à celle du singe précédent mais avec une atteinte moindre de l'état général et a guéri.

Chimpanzé. — Le cas de cet animal est très intéressant.

Il a été inoculé le 12-1-1948 avec la souche Sebam. Sans incubation, il a fait une courbe fébrile à 40°-41° pendant 1 mois, sans grosse atteinte de l'état général. Guérison le 15-2-1948. Une prise de sang est faite le 5-3 (3 semaines après la guérison clinique) et une épreuve de séro-protection est pratiquée sur souris avec la souche neurotrope : elle est négative (nous y reviendrons plus loin).

L'animal est réinoculé le 12-3-1948 (1 mois après la guérison clini-

que) avec la souche Ten normale (fig. 2). Sans incubation, l'animal fait une très forte réaction fébrile, atteignant 42° au 10e jour, avec atteinte sévère de l'état général et amaigrissement rapide. Les 21e et 22e jours l'animal est très fatigué, hypothermique, et reste continuellement couché. Puis la maladie tourne court, la convalescence est rapide et en quelques semaines l'animal a repris son entrain et ses jeux. Fin de la maladie le 2-4-1948.

Le 3-5-1948 (1 mois après la guérison clinique de la seconde atteinte) l'animal est réinoculé avec la souche T en normale. Cette fois, l'incubation est de 19 jours est la maladie débute par de l'hypothermie avec atteinte rapide de l'état général. A ce moment, la présence du virus dans le sang du chimpanzé est confirmée par inoculation au cobaye. L'animal fait ensuite une courbe fébrile durant 3 semaines et, une fois de plus guérit.

Le virus de l'ictère épidémique de Bossangoa ne donne donc pas d'immunité, nous reviendrons plus loin sur cette question.

Chien. — Un chien de race indigène a été inoculé par voie intrapéritonéale avec la souche Ten (fig. 3). L'animal a présente une forte réaction fébrile avec amaigrissement considérable et a été sacrifié agonisant le 17e jour.

A l'autopsie, il n'a pas été constaté de teinte ictérique des téguments, des muqueuses ni du tissu cellulaire sous-cutané. Mais le foie était fortement hypertrophié et de couleur jaune chamois. Rate et reins normaux. Epanchement péricardique citrin, cœur mou et décoloré.

Les lésions microscopiques étaient :

Foie. — Cet organe ne présente pas les lésions dégénératives que l'on pouvait attendre d'après l'aspect macroscopique. Les cellules centrolobulaires sont cependant très régulièrement très augmentées de volume et clarifiées. Les 2 ou 3 rangées périphériques restant seules plus petites et normalement foncées Quelques nodules lymphoïdes dans les espaces porte.

Cœur. — Myocardite interstitielle et petits nodules lymphoïdes.

Rein et rate. — Normaux.

En résumé : que ce soit chez le cobaye, le lapin, le chien ou le singe, on retrouve dans la maladie expérimentale, plus ou moins marquée, l'atteinte élective du foie par le virus. Cette atteinte est caractérisée par des lésions des cellules de la région péricentrolobulaire, et va de la simple clarification à la dégénérescence graisseuse massive.

Souche neurotrope souris.

La souche neurotrope souris a été obtenue après passage du virus sur l'encéphale du cobaye.

Passage de la souche Ten normale sur cerveau de cobaye. — L'inoculation intracérébrale au cobaye de 1/10 de centimètre cube de sang de cobaye faisant la maladie normale, donne une maladie fébrile, sans incubation, entraînant la mort de l'animal entre le 9e et le 15e jour (fig. 4). Les passages successifs de cerveau à cerveau chez le cobaye donne une maladie régulièrement mortelle en 9-12 jours.

L'autopsie des animaux montre une congestion des organes abdominaux et une congestion plus ou moins importante des méninges. L'examen microscopique montre une congestion intense des méninges et des vaisseaux cérébraux, surtout corticaux. Petits raptus hémorragiques dans la substance cérébrale. Les gaines de ROBIN-VIRCHOW sont infiltrées de sang et parfois de plasmocytes et de lymphocytes.

Passage de cerveau de cobaye à cerveau de souris, puis de cerveau de souris à cerveau de souris. — L'inoculation intracérébrale d'une émulsion de cerveau de cobaye à la souris a donné dans chaque cas une maladie expérimentale, qui s'est conservée et affirmée par passages de souris à souris. Les animaux meurent régulièrement le 6e-7e jour.

Les souris inoculées ne présentent aucun symptôme jusqu'aux quelques heures qui précèdent la mort. L'animal présente alors des troubles nerveux à type convulsif et meurt dans une crise de contracture.

Les troubles nerveux surviennent par crises durant de 5 à 30 secondes, dans l'intervalle desquelles les animaux se comportent normalement au début, mais bientôt présentent de l'hyperexcitabilité aux bruits et aux diverses excitations physiques extérieures. La simple levée du couvercle de la boîte provoque parfois des bonds importants.

Les crises se présentent sous forme de soubresauts, de mouvements brusques et répétés et surtout de convulsions. L'animal se met par exemple à tourner en rond plusieurs fois de suite et est brusquement secoué de convulsions atteignant soit les quatre membres, soit les membres antérieurs, soit l'antérieur et le postérieur du même côté. La fin de la crise est souvent marquée par une contraction tonique, succédant aux secousses cloniques. On a alors quelquefois l'impression que l'animal est mort, mais tout cède brusquement et la souris se remet à tourner dans sa boîte.

La mort survient toujours à la fin d'une crise convulsive, plus ou moins longue, dans un soubresaut final au cours duquel le dos est fortement voûté par une flexion de la colonne vertébrale dorsale supérieure et les membres postérieurs sont en extension forcée.

Les lésions anatomo-pathologiques du cerveau sont caractérisées par une congestion généralisée des méninges et de l'encéphale. Infiltration plus ou moins importante de plasmocytes, de lymphocytes et parfois de polynucléaires dans la pie-mère et dans les gaines périvasculaires. Il existe en général quelques discrets raptus hémorragiques.

Passages de la souche neurotrope souris sur divers animaux par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale.

Souris. — Pas plus que la souche normale, la souche neurotrope ne provoque aucune réaction chez la souris inoculée par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale.

Rats. — Le rat est par contre plus sensible, semble-t-il, à la souche neurotrope qu'à la souche normale. Il réagit par une courbe fébrile et dans un cas la maladie expérimentale fut mortelle.

Cobaye. — Le cobaye inoculé par voie intrapéritonéale fait une maladie expérimentale en tous points analogue à la maladie obtenue avec la souche normale. Ceci était tout au moins vrai après 6 passages sur souris de la souche Ten neurotrope.

L'inoculation intracérébrale a provoqué une courbe fébrile et la mort en 10 et 12 jours, mais l'un des animaux a présenté de plus quelques signes nerveux à type convulsif.

Lapin. — Deux animaux inoculés par voie sous-cutanée sont morts le 5e et 9e jour après avoir présenté une forte réaction fébrile et des signes nerveux à type convulsif. A l'autopsie des animaux, on a constaté de la congestion des organes abdominaux et une paralysie vésicale très nette. Les lésions cérébrales étaient constituées par de la congestion méningée, sans lésions histologiques (fig. 5).

Singe. — Un cercopithèque *cephus* a été inoculé par voie intrapéritonéale et a présenté une courbe fébrile pendant 3 semaines, sans atteinte de l'état général et a guéri (fig. 6). Un mois plus tard cet animal a été réinoculé avec la même souche neurotrope et a présenté, après une incubation de 15 jours une courbe fébrile qui a duré un mois.

Pas plus que la souche normale, la souche neurotrope ne semble conférer d'immunité.

Caractères du virus

Nous envisagerons successivement les caractères du virus normal et ceux du virus neurotrope, qui, comme nous allons le voir, sont sensiblement identiques.

Virus normal.

Siège du virus. — Chez le cobaye les principaux organes sont virulents au même titre que le sang : foie, rate, rein, surrénale, cerveau. La maladie expérimentale obtenue est identique quel que soit le produit virulent utilisé. Dans le sang il nous a été impos-

sible de déterminer le siège du virus : le sérum, les globules rouges lavés et la couche leucocytaire se sont montrés d'une égale virulence. Il semble donc bien que le virus siège à la fois dans les humeurs et les cellules.

Présence du virus dans le sang au cours de la maladie et après. — Après une inoculation intrapéritonéale chez le cobaye, on met en évidence la présence du virus dans le sang circulant moins de 24 heures après l'inoculation. Le sang recueilli par ponction du cœur à ce moment et injecté à un cobaye neuf à la dose de 1 cm^3, donne à celui-ci une maladie mortelle typique, avec cependant une incubation de 4 jours.

Chez le cobaye et chez le singe le virus est présent dans le sang pendant toute la durée de la maladie, même dans les cas d'affection prolongée, comme c'est le cas avec la souche Sebam.

Il est même présent pendant la convalescence, après la guérison clinique. Chez le chimpanzé, après la très belle réaction fébrile obtenue par la première inoculation de la souche Ten, nous avons prélevé du sang 14 jours après la fin de la fièvre, espérant avoir ainsi un sérum immunisant. Devant l'insuccès obtenu avec le test de séro-protection (voir plus loin) nous avons inoculé ce sérum au cobaye et avons obtenu une maladie typique mortelle.

Il en est de même chez l'homme. En effet nous avons testé au point de vue séro-protection un sérum de malade de Bossangoa, sérum prélevé à la fin de la maladie, en pleine convalescence : sérum Agamana. Ce sérum n'avait aucun pouvoir protecteur sur la souche neurotrope et le cobaye inoculé a fait également une maladie mortelle, après une incubation de 10 jours.

Virulence du sang. — Avec la souche Ten le sang de cobaye est d'une virulence extrême. L'inoculation de 1 cm^3 d'une dilution à 1/100.000 en eau physiologique donne une maladie expérimentale tout à fait normale. Avec une dilution à 1/200.000, on note une incubation de 3 jours. Dans un cas le sang a été virulent dilué à 1/500.000.

Filtration. — Une dilution de sang à 1/100 a été filtrée sur Seitz et l'inoculation du filtrat stérile a donné au cobaye une maladie mortelle typique.

Action de la température. — Un chauffage à 60° pendant 1 heure ne tue pas complètement le virus dans le sérum sanguin. L'inoculation donne au cobaye une maladie mortelle après une incubation de 12 jours.

Un chauffage à 60° pendant 2 heures rend le sérum avirulent.

A la température du laboratoire (+ 25°) le sang virulent conservé à l'abri de la lumière et inoculé au cobaye après des délais différents a donné les résultats suivants :

Après 2 jours : maladie mortelle, incubation de 3 jours.
Après 3 jours : maladie mortelle, incubation de 4 jours.
Après 5 jours : maladie mortelle, incubation de 4 jours.
Après 10 jours : maladie mortelle, incubation de 5 jours.
Après 15 jours : maladie mortelle, incubation de 8 jours.
Après 20 jours : aucune réaction.

Cette résistance du virus à la température ordinaire explique les conditions de l'isolement des différentes souches

Après conservation au frigidaire à + 10°, les résultats sont :
Après 5 jours : maladie mortelle normale.
Après 10 jours : maladie mortelle, incubation 3 jours.
Après 20 jours : maladie mortelle, incubation 3 jours.
Après 30 jours : maladie mortelle, incubation 5 jours.
Après 2 mois : maladie mortelle, incubation 10 jours.

Action des antiseptiques. — Nous avons seulement étudié l'action du formol à 5 o/oo et du phénol à 10 o/oo. Comme pour la chaleur, et la conservation à basse température, ces antiseptiques avant de tuer le virus provoquent une atténuation qui se traduit par une augmentation de la période d'incubation. Mais la maladie, une fois déclanchée, évolue normalement.

L'action des antiseptiques a été recherchée par contact à la température du laboratoire (+ 25°).

Formol à 5 o/oo :
Après 1 heure de contact : maladie mortelle, incubation 11 jours.
Après 2 heures de contact : maladie mortelle, incubation 12 jours.
Après 6 heures de contact : maladie mortelle, incubation 14 jours.
Après 12 heures de contact : aucune réaction, virus tué.

Phenol à 10 o/oo :
Après 1 heure de contact : virulence normale, sans incubation.
Après 2 heures de contact : virulence normale, sans incubation.
Après 6 heures de contact : maladie mortelle, incubation 2 jours.
Après 12 heures de contact : aucune réaction, virus tué.

Le virus est donc relativement résistant aux antiseptiques, et plus au phénol qu'au formol.

Action du bleu de méthylène. — Le bleu de méthylène employé en solution à 1/100 dans le sérum virulent et laissé en contact pendant 24 heures à la température du laboratoire, n'a aucune action sur la virulence.

Virus neurotrope souris.

Virulence. — Au quatrième passage sur cerveau de souris la souche Ten neurotrope a été titrée et s'est montrée active à la dilution de matière cérébrale à 1/1.000.000. Nous avons seulement

constaté une augmentation de la durée de l'incubation. C'est ainsi que :

Jusqu'à la dilution à 1/200.000 les souris meurent normalement le 6e-7e jour.

Avec la dilution à 1/500.000 les souris meurent en 8-10 jours.

Avec la dilution à 1/1.000.000 les souris meurent en 10-12 jours.

La filtration d'une émulsion de matière cérébrale à 1/100 sur bougie L3 a également donné une augmentation de la période d'incubation et les souris sont mortes en 10-12 jours.

Cette activité au millionnième s'est conservée avec les passages directs de souris à souris. Mais avec les passages discontinus, avec conservation du cerveau au frigidaire à —8°, si la maladie expérimentale est toujours normale avec l'inoculation du passage normal, qui utilise une émulsion à 1/50 ou 1/100, par contre l'activité a nettement baissé et le virus ne tuait plus qu'au 1/200.000 lors d'un récent passage. Nous pensons que quelques passages rapides doivent redonner la virulence primitive.

Action de la température. — Les épreuves ont été pratiquées sur une émulsion à 1/100 de matière cérébrale.

Le virus est tué par un chauffage de 5 minutes à 100°, de 1/2 heure à 70°, de 2 heures à 60°, de 2 heures à 37°.

Le chauffage de 1 heure à 60° laisse le virus suffisamment actif pour tuer 4 animaux sur 4 en 7-8 jours.

La conservation de l'émulsion à la température ordinaire donne les résultats suivants :

Après 1 jour : maladie mortelle normale en 7 jours.

Après 2 jours : maladie mortelle en 10-12 jours.

Après 3 jours : aucune réaction, virus tué.

Au frigidaire à —8°, le cerveau étant conservé en tube de verre ou en boîte de Petri, les résultats sont les suivants :

Après 10, 20 et 30 jours, la virulence paraît normale pour un passage ordinaire, les souris meurent le 7e jour en moyenne.

Après 45 jours, les souris meurent en 7-8 jours.

Après 2 mois, les souris meurent en 8-10 jours.

Action de la glycérine. — La glycérine pure stérilisée, à la température du frigidaire à + 10°, tue le virus en moins de 48 heures.

Action des antiseptiques. — Le formol à 5 0/00 tue le virus en 1 heure de contact.

Le phénol à 10 0/00 tue le virus après 2 heures de contact. Un contact d'une heure seulement laisse toute son activité au virus.

Action de la dessiccation. — Notre équipement ne nous permet pas de dessécher dans le vide à très basse température. Nous avons pratiqué une dessiccation sous vide en présence de chlorure de calcium et avons obtenu une dessiccation partielle qui a demandé

8 jours pour être atteinte. Le cerveau ainsi desséché a perdu toute virulence en quelques jours par conservation à la température ordinaire.

Le virus neurotrope est donc plus sensible que le virus normal aux antiseptiques et à la chaleur.

Immunité

Nous avons pratiqué sur souris le test de séro-protection avec les sérums suivants :

1) Sérum du malade Agamana, ictère fébrile à Bossangoa, sérum prélevé le 20e jour après le début de la maladie, pendant la période de convalescence.

2) Sérum de chimpanzé, inoculé avec la souche Ten normale, et prélevé le 1-4-48, en fin de maladie (voir fig. 2).

3) Sérum du chimpanzé ci-dessus, prélevé le 14-4-48, 2 semaines après la guérison clinique de la maladie expérimentale.

4) Sérum d'un sujet normal de Brazzaville (Dr. Ar...).

1re expérience. — Nous avons laissé en contact, à la température du laboratoire (+ 25°), pendant 30 minutes, le mélange à parties égales de sérum et de dilution de virus (c'est la technique que nous employons pour les tests de séro-protection de Max Theiler).

Les 4 souris témoins, virus dilué à 1/1.000.000 meurent en 10-12 jours.

Toutes les souris de l'expérience, inoculées avec le mélange de sérum et une dilution à 1/100.000 du virus (5 doses minima mortelles) meurent en 7-8 jours.

Nous avons alors pensé, qu'ayant affaire à un virus résistant, le temps de contact de 1/2 heure à la température ordinaire était insuffisant.

2e expérience. — En utilisant toujours les mêmes dilutions et les mêmes mélanges de sérum + virus, nous avons cette fois laissé en contact pendant 2 heures à l'étuve à 37° (ainsi que l'émulsion témoin).

Aucune des souris inoculées n'est morte, et nous avons vérifié par la suite que le virus était tué par un séjour de 2 heures à 37°.

3e expérience. — Prenant cette fois un moyen terme, nous avons laissé émulsion témoin et mélanges sérum + virus pendant 2 heures à la température du laboratoire (+ 25°) et 22 heures au frigidaire à + 10°.

Le virus employé provenant d'un cerveau de souris conservé 10 jours au frigidaire, ne tuait plus au millionième, les 4 souris

témoins ne sont donc pas mortes, mais pratiquement toutes les souris de l'expérience sont mortes en 7-8 jours.

Aucun des sérums testés ne possédait donc la plus infime quantité d'immunisines. *Il n'y a donc pas d'immunité humorale.*

Nous avons vu d'ailleurs *qu'il n'y a pas d'immunité tissulaire, ni d'immunité tout court*, puisque aussi bien avec la souche normale qu'avec la souche neurotrope des animaux ont réagi à une réinoculation.

Nous avons vu également que le virus était présent dans le sang aussi bien du malade, que des animaux en expérience, non seulement pendant toute la durée de la maladie mais encore pendant la convalescence, *il n'y a pas semble-t-il non plus de prémunition.*

Conclusions

Le virus de l'ictère épidémique de la région de Bossangoa, en Oubangui (A. E. F.) est d'un isolement facile sur le cobaye et appartient au groupe des virus résistants.

Le virus normal est pathogène pour les principaux animaux de laboratoire, sauf pour la souris. La maladie expérimentale est en général une maladie mortelle, caractérisée anatomo-pathologiquement par une atteinte plus ou moins importante mais élective du foie.

Après passage sur cerveau de cobaye nous avons obtenu une adaptation sur cerveau de souris et ainsi une souche neurotrope souris. Ce virus neurotrope est jusqu'à présent remarquablement fixe, tuant la souris en 6-7 jours, avec des troubles nerveux d'ordre convulsifs.

Les deux virus, normal et neurotrope, se comportent sensiblement de la même manière vis-à-vis de la température, des antiseptiques et de divers agents physiques. La résistance du virus normal dans le sang, *in vitro*, est remarquable, car la virulence se conserve jusqu'à 15 jours à la température de + 25°.

Il n'y a pas d'immunité, pas plus humorale que cellulaire, et pas plus chez l'homme que chez l'animal d'expérience. Bien plus le virus est encore présent dans le sang pendant la convalescence, et il ne semble pas non plus qu'il y ait la moindre prémunition.

Institut Pasteur de Brazzaville.

LE PIAN TERTIAIRE MALADIE SOCIALE (EN INDOCHINE)

Par M. L. R. MONTEL (*)

Comme suite à mes communications antérieures sur le Pian (ce *Bull.*, 1920-1928-1932-1936-1944) j'ai pensé vous intéresser en projetant devant vous une série de photographies sur le tertiarisme dans cette affection.

Le terme « tertiarisme pianique » ne correspond pas absolument à la réalité (il arrive en effet que certains accidents tertiaires empiètent sur la période secondaire) mais il est commode pour le classement des faits et exprime, dans la durée d'évolution de la maladie, une conception juste et une analogie avec l'évolution de la syphilis qui est indiscutable.

La période tertiaire du Pian est caractérisée par des lésions de la peau nodulaires, ulcéreuses et gommeuses et des lésions analogues des os, du périoste, des articulations dont l'évolution est essentiellement chronique.

Le *Treponema pertenue* est presque toujours absent dans les lésions du Pian tertiaire, il est, en tout cas, beaucoup plus difficile à déceler que dans les pianomes secondaires où il fourmille littéralement.

Ce tertiarisme évoque l'idée d'une sensibilisation générale de l'organisme que je ne puis m'empêcher de qualifier d'allergie malgré la défiance que m'inspire ce terme si mal défini. Cette sensibilisation se traduit histologiquement par un aspect tuberculoïde (A. Dupont et A. Dubois, 1940).

Les pianiques ne font pas tous du tertiarisme *symptomatique*. Très nombreux sont ceux qui guérissent, sinon sérologiquement du moins cliniquement, à la fin de la période secondaire; leur maladie est « *arrêtée* », ils ne présentent plus de symptômes évolutifs et leur état de santé ne diffère guère de celui d'un individu normal.

Dans les régions riches où prospèrent des populations aisées et bien alimentées les pianiques ne dépassent pas en général la période secondaire, le tertiarisme est rare (Cochinchine); il est au contraire très fréquent dans les groupements ethniques en état de famélisme chronique, comme nous l'avons souvent observé dans les vallées

(*) Séance du 9 février 1949.

misérables du Sud Annam (Quang-Ngai, Quang-Nam, Quang-Nghia).

Pour que le tertiarisme se développe dans toute sa gravité il semble qu'une certaine déchéance organique due à la misère, à la sous-alimentation, aux diverses cachexies tropicales (paludisme, parasitoses) soit nécessaire. Le moins qu'on puisse dire c'est que ces états dépressifs favorisent grandement son apparition.

Je vous présente un exemple de ce tertiarisme pianique cachectique; il s'agit d'une famille annamite du Quang-Nghia chassée de son pays par la misère et la famine et réfugiée à Saïgon. Le père, la mère et les quatre enfants présentent des lésions graves de tertiarisme pianique : gommes osseuses fistulisées, ostéites, ostéopériostites, ostéo-arthrites, lésions ulcéreuses diverses. Vous pouvez vous rendre compte de l'état de cachexie de ces six faméliques.

Empiètements de la période tertiaire sur la période secondaire. — Le pian, comme la syphilis non traitée, a une évolution continue et indéfinie, les périodes évolutives que nous lui assignons, bien qu'existant *grosso modo*, constituent surtout une commodité descriptive et didactique, certaines lésions peuvent être qualifiées de « secondo-tertiaires » elles empiètent, en effet, sur les deux périodes; telles sont :

A) L'hyperkératose tertiaire des régions palmo-plantaires avec ses différents aspects (hyperkératose ponctuée, fissuraire, tricophytoïde, desquamante, verruqueuse, vermoulue) n'est que l'aboutissement des lésions secondaires (desquamations en aires circulaires, pemphigus, pianomes fissuraires) progressivement transformées et organisées dans le sens hyperkératosique (Lésions cutanées secondaires du pian, ce *bull.*, 1944, 5 fig.).

B) Les lésions ostéo-périostiques des doigts et des orteils, véritables *spina-ventosa* pianiques avec doigts en rave, en fuseau, boursouflure et soufflage des petits os des extrémités, sont très souvent observées à la période secondaire. Elles ont pourtant les caractères indiscutables de lésions tertiaires.

Le pian tertiaire proprement dit. — Les manifestations du pian tertiaire commencent à se montrer de 3 à 10 années après le début de la maladie, elles deviennent très rares après la 10e année et cèdent alors la place à des lésions tardives résiduelles et torpides bien spéciales, les nodosités juxta-épiphysaires, les hyperkératoses diverses, les leuco-mélanodermies cicatricielles dont je parlerai plus loin.

Les manifestations tertiaires proprement dites sont :

1° Des lésions ulcéreuses;

2° Des lésions ostéo-périostiques et articulaires;

3° Des déformations et rétractions cicatricielles constituant des infirmités permanentes;

4° Les nodosités juxta-épiphysaires, les leuco-mélanodermies et les hyperkératoses, la rhino-pharyngite mutilante ou gangosa, le Goundou.

Lésions ulcéreuses. — Elles débutent par de véritables gommes nodulaires cutanées et sous-cutanées qui donnent lieu à des ulcérations à extension centrifuge qui peuvent avoir un retentissement sur le périoste et les os sous-jacents.

Je projette trois clichés qui représentent l'évolution de lésions ulcéreuses de la main chez une jeune fille annamite cachectique; une première photo montre les lésions ulcéreuses elles-mêmes, une radiographie met en évidence les lésions osseuses sous-jacentes : remaniement osseux, décalcification, ostéoporose et une dernière photo montre les cicatrices chéloïdiennes, en bois de loupe, leuco-mélanodermiques après traitement (V. ce *Bull.*, 1932 : lésions ostéo-périostiques tertiaires du pian). Je projette également de nombreuses lésions ulcéreuses plus ou moins accompagnées de périostites et d'ostéo-périostites, fig. 1.

On peut également observer dans le pian tertiaire des lésions ulcéreuses, tuberculo-croûteuses, circinées, à extension centrifuge avec portions cicatrisées spontanément; je vous en montre un bel exemple; ces lésions sont impossibles à distinguer cliniquement de celles que l'on peut rencontrer dans la syphilis. Cependant elles sont, dans le pian, plus extensives et ont une tendance marquée à la cicatrisation par chéloides, fig. 4.

Les ténosites et les synovites pianiques ne sont pas rares à cette période.

Lésions ostéo-périostiques et articulaires. — Elles sont caractérisées par des épaississements ostéo-périostiques diaphysaires et par de véritables gommes osseuses et sous-périostées qui donnent aux os longs un aspect soufflé. Les lésions de l'os proprement dit sont des pertes de substance qui constituent de véritables géodes en nids d'abeilles creusées comme à l'emporte-pièce dans le tissu osseux. Autour de ces géodes on observe le plus souvent une condensation osseuse avec hyperostose entourée de zones de décalcification indiquant un remaniement important de la substance osseuse; le système trabéculaire anatomique est à peu près intact, le canal médullaire est souvent effacé (V. ce *Bull.*, 1932, 14 fig.).

Les déformations connues sous le nom de « tibias en lame de sabre » ou « Boomerang legs » consécutives aux lésions osseuses sont fréquentes.

Les gommes osseuses et périostées peuvent s'ulcérer, se fistuliser et donner lieu à des suppurations interminables, à des cicatrices rétractiles et chéloïdiennes productrices de graves déformations.

Je vous présente la photographie d'un jeune annamite de 15 ans



Fig. 2. — Cicatrices vicieuses et déformations définitives après guérison.

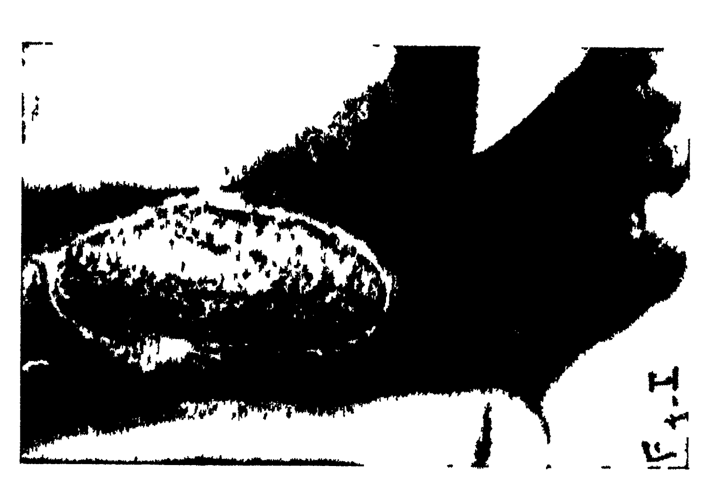


Fig. 1. — Ostéo-périostite pianique tertiaire avec vaste ulcère.



Fig 4 — Lésions tertiaires ulcéro croûteuses
Cicatrices chéloïdiennes

Fig 3 — Ostéo périostites gommeuses fistulisées ou non
Lésions osseuses



Fig. 5. — Cicatrices vicieuses et déformations définitives.



Fig. 6. — Cicatrices vicieuses. Ostéo-arthrites. Équinisme. Déformations définitives.



Fig. 7. — Guéri depuis l'enfance. Atrophie d'un membre inférieur droit. Cicatrices multiples chéloïdiennes rétractiles en bois de loupe. Ostéo-arthrites.



Fig. 8. — Cicatrices vicieuses de lésions osseuses fistulisées et guéries. Main en pince de crabe.



Fig 10 — Nodosités juxta articulaires



Fig 9 — Ostéo périostites pianiques fistulisées
Vaste cicatrice achromique avec atrophie et équinisme



Fig. 11. — Gangosa au début.



Fig. 12. — Gangosa en voie de guérison.

qui présentait des ostéo-périostites pianiques gommeuses déformantes des deux avant-bras. Le même sujet montrait des gommes fistulisées des jambes, fig. 3 (*Bull. Soc. médico-chir. de l'Indochine*, 1934, 2 fig. et 6 radiographies).

Dans les épiphyses et les extrémités osseuses articulaires on peut observer les mêmes lésions gommeuses mais elles sont plus rares qu'à la diaphyse C'est dans ces régions qu'on constate le plus souvent des zones de décalcifications qui peuvent aller jusqu'à l'ostéoporose.

On a cité dans la littérature de nombreux cas de fractures spontanées, je n'en ai jamais observé.

Quand ces lésions tertiaires sont généralisées elles peuvent entraîner une cachexie profonde quelquefois mortelle. Cette généralisation est une des caractéristiques du pian. Dans la syphilis on ne voit jamais, du moins de nos jours, une pareille multiplication des lésions qui peuvent dans le pian atteindre de grandes surfaces de tégument et la presque totalité des os (V. Joyeux et Sicé. *Précis de medecine coloniale*, fig. 152).

Déformations et rétractions cicatricielles constituant des infirmités permanentes. — Les cicatrices résultant de la guérison naturelle des lésions tertiaires pianiques sont très caractéristiques, elles sont monstrueusement chéloidiennes, dendritiques et très rétractiles avec un aspect en bois de loupe et leuco-mélanodermie (V. Joyeux et Sicé, fig. 149, p. 490). Sur certaines lésions elles deviennent à la longue atrophiques, leuco-mélanodermiques et prennent un aspect brillant et fripé dû à l'atrophie cutanée qui les rend dépressibles comme certaines lésions d'anétodermie.

Ce que vous avez vu des lésions tertiaires, de leur étendue et la description de leurs cicatrices, vous permet d'imaginer les malformations qu'elles peuvent produire dans la statique et le comportement de l'individu; elles sont génératrices de véritables infirmités permanentes. Je vous en présente plusieurs exemples :

Genu valgum par ankylose du genou droit en mauvaise position avec pied bot varus équin par rétraction tendineuse, fig 6.

Cicatrices vicieuses des membres inférieurs avec rétractions tendineuses du gros orteil gauche et troubles de la circulation par rétraction et atrophie cutanées, fig. 5.

Atrophie complète du membre inférieur droit avec ankylose du genou par rétraction cicatricielle chéloïdienne de tout le membre et déformation des doigts de la main droite, fig. 7.

Déformation des mains et des doigts avec télescopage de la phalangine du médius droit, fig. 2.

Main en pince de crabe par rétractions tendineuses, cicatrices vicieuses adhérentes et déformation des phalanges, fig. 8.

Ankylose de l'articulation tibio-tarsienne gauche, atrophie de la partie inférieure de la jambe du même côté par fonte des parties molles et cicatrice vicieuse atrophique et leuco-mélanodermique occupant toute la partie antérieure de la jambe. Ces lésions ont donné lieu à un pied bot en varus équin. La même malade présente des gommes fistulisées de la jambe droite, fig. 9.

Aux membres inférieurs les déformations connues sous le nom de « tibias en lame de sabre », de « Boomerang legs » sont trop connues pour qu'il soit nécessaire d'y insister.

Ce sont ces déformations et les infirmités permanentes en résultant qui donnent tout son sens au titre de cet article : le pian maladie sociale ».

Par le dépistage des malades, avec un peu d'hygiène aidée par la suppression de la promiscuité cause de contagion, par l'action d'un traitement approprié, on doit arriver à supprimer le pian de la pathologie tropicale.

Rhino-pharyngite mutilante ou gangose, goundou, nodosités juxta-épiphysaires, leuco-mélanodermies. — Je consacre un paragraphe à part à ces lésions dont l'étiologie ne fait pas l'unanimité des auteurs. Je vous en projette quelques photographies telles qu'elles se présentent en Indochine.

La rhino-pharyngite mutilante est beaucoup moins fréquente en Indochine qu'aux Philippines et en Océanie, je n'en ai rencontré que deux cas. Le premier était en pleine évolution (fig. 12) il a guéri rapidement sous l'action du novarsénobenzol. Le second présente un intérêt considérable car il montre, comme vous pouvez le voir, que les lésions débutent sur le tégument extérieur, en l'espèce les narines, et ne gagnent les muqueuses et les os qu'ultérieurement (fig. 11). La rhino-pharyngite mutilante est un syndrome qui peut être réalisé par le pian, par la syphilis, par les leishmanioses et par certaines blastomycoses.

Goundou. — Je n'ai jamais vu de goundou en Indochine et les cas signalés en Asie orientale sont très peu nombreux comparativement à la fréquence du pian dans ces régions et à ce que l'on peut voir en Afrique. On pourrait peut-être porter au compte de cette affection la déformation osseuse naso-juguale que je vous ai montrée sur la mère de la famille pianique, elle est cependant peu typique.

Nodosités juxta-épiphysaires. — Elles sont très fréquentes en Asie orientale, en Indonésie et en Océanie, elles sont même considérées dans certaines régions de l'Indochine où le pian règne à l'état endémique comme un signe de pureté et de noblesse de race (Malais, Chams), je vous en présente un bel exemple très curieux par la multiplicité, la confluence des lésions et la leuco-mélanodermie palmaire (fig. 10).

Leuco-mélanodermies et hyperkératoses cutanées et palmo-plantaires. — Ce sont au même titre que les nodosités juxta-épiphysaires des lésions résiduelles du pian. En Indochine elles sont d'une remarquable fréquence dans les régions où le pian est endémique (Laos, Cambodge, Sud-Annam). Dans les Amériques elles sont aussi attribuées à cette tréponématose, mais les observateurs de ces pays disent qu'on les rencontre aussi comme lésions résiduelles des caratés, de la syphilis non traitée, des leishmanioses et des mycoses à champignons imparfaits. Leur fréquence reste remarquable dans les trois grandes tréponématoses connues : pian, syphilis, caratés auxquelles il faudra peut-être ajouter le Bejel d'Arabie.

Résumé

Présentation d'un certain nombre de cas de pian tertiaire. Le tertiarisme pianique empiète parfois sur le pian secondaire, mais on peut le considérer comme réel par analogie avec l'évolution de la syphilis qui est indiscutable. Beaucoup de pianiques ne font pas de pian tertiaire car leur maladie guérit, sinon sérologiquement, du moins cliniquement, à la fin de la période secondaire. Le pian tertiaire sévi surtout chez les populations misérables, le tertiarisme étant rare dans les régions où prospèrent des populations aisées et bien alimentées. On doit distinguer les empiètements de la période tertiaire sur la période secondaire, lésions secondo-tertiaires : hyperkératoses et ostéo-périostites ; le pian tertiaire proprement dit qui offre des lésions ulcéreuses, des lésions ostéo-périostiques et articulaires, des rétractations cicatricielles, des nodosités juxta-épiphysaires, des leuco-mélanodermies, des hyperkératoses, une rhinopharyngite mutilante ou gangosa. Les déformations et les infirmités permanentes en résultant, font, du pian, une maladie sociale.

Policlinique municipale de Saïgon.

RECHERCHES SUR L'INFECTION EXPÉRIMENTALE DES RONGEURS PAR *S. MICROTI* RAFYI 1946

Par A. RAFYI et G. R. MAGHAMI (*)

I. *Infection naturelle des rongeurs sauvages.* — Dans notre région, *Mus musculus*, *Cricetulus migratorius isabellinus*, diverses espèces de *Microtus*, *Meriones persicus*, *Tatera indica*, *Nesokia indica*, sont communément infectés par *S. microti* (4). Le tableau I

(*) Séance du 9 mars 1949.

donne le pourcentage d'infection chez les espèces qui ont été le plus souvent capturées de 1946 à 1948.

TABLEAU I

Rongeurs	Pourcentage des rongeurs infectés			
	1946	1947	1948	Moyen
M. persicus	—	50	30,7	40,4
T. indica.	—	20	50	35
N. indica	0	36,4	0	12,1
M. musculus.	16,7	0	0	5,5
C. migratorius	18,7	25	0	14,6

II. *Souches étudiées.* — Nous avons choisi pour nos recherches les 3 souches suivantes différenciables par leur virulence pour le rat blanc.

S. 1. Souche de *C. migratorius* moyennement pathogène pour le rat blanc.

S. 2. Souche de *Mus musculus* peu pathogène pour le rat blanc.

S. 3. Souche de *C. migratorius* virulente pour le rat blanc.

Au point de vue de la prémunition croisée, S. 1 prémunit contre S. 1 et S. 2 et confère une légère résistance contre S. 3.

S. 2 prémunit contre S. 2 et S. 1.

S. 3 prémunit contre S. 3 seulement.

III. *Infections expérimentales par inoculation de matériel virulent. Lapins.* — Les lapins adultes contractent des infections inapparentes. Les spirochètes ne peuvent être décelés dans le sang, où y sont extrêmement rares. Cependant le sang est infectant pendant au moins 19 jours pour le rat blanc.

Les jeunes lapins de 350 g. ou moins, sont très réceptifs et présentent une infection sanguine massive, parfois mortelle. En pareil cas, les lésions les plus constantes sont un ictère généralisé et la distension de la vessie, remplie d'urine sanguinolente.

Cobayes. — Le cobaye adulte (400 g. ou plus) se comporte comme le lapin. Les spirochètes sont invisibles dans le sang qui peut néanmoins être infectant pour le rat blanc pendant au moins 100 jours. On n'observe aucune réaction thermique. Le comportement du cobaye adulte, permet de différencier aisément *S. microti*, de *S. persica*. Tandis que le premier donne une infection inapparente, le second provoque des accès parasitaires et thermiques nets (1).

Les jeunes cobayes (moins de 300 g.) inoculés par voie péritonéale présentent une infection sanguine faible et apyrétique (10 spirochètes par champ au maximum).

Rats blancs. — La réceptivité du rat blanc varie considérablement avec les souches. Nous avons indiqué plus haut que nos 3 souches, S. 1, S. 2, S. 3 peuvent être différenciées par leur virulence pour le rat blanc. Les souches peu pathogènes provoquent une infection extrêmement bénigne (1 spirochète pour 100 champs sur fond noir). Les souches très virulentes au contraire entraînent après 1 à 4 jours d'incubation une forte infection sanguine (spirochètes incomptables) avec amaigrissement rapide. La mortalité est forte : 60 à 70 o/o des sujets inoculés succombent du 4e au 7e jour de la maladie. L'autopsie montre un ictère généralisé, une rate hypertrophiée (jusqu'à 3,90 g.) la dégénérescence du foie.

La splénectomie a une influence nette. Les rats inoculés avec les souches peu virulentes font une infection sanguine grave après ablation de la rate.

Souris blanche. — La souris blanche est très réceptive, l'inoculation de sang virulent est suivie, après une incubation de 1 à 2 jours, par une infection sanguine forte (100 spirochètes ou plus par champ) qui dure parfois plus d'un mois.

Souris grise. — Se comporte comme la souris blanche. Nous avons vu que les souris capturées sont fréquemment infectées.

Hamsters (Cricetulus migratorius isabellinus). — Ce petit rongeur, très répandu dans les habitations, est très sensible à l'infection expérimentale. L'incubation est de 2 à 3 jours et l'infection dure 7 à 14 jours.

Ochotona rufescens. — Peu sensible. L'infection expérimentale est bénigne et brève.

Ovidés. — Nous avons inoculé un mouton adulte et un agneau, par voie sous-cutanée. Comme le lapin et le cobaye adultes, ces animaux ont fait une infection inapparente, mais leur sang s'est montré virulent jusqu'au 20e jour pour le mouton, jusqu'au 67e jour chez l'agneau.

Chien. — Les jeunes chiens inoculés par voie sous-cutanée présentent après une incubation de 3 jours un accès parasitaire bref (3 jours) et unique. Les spirochètes sont rares (1 p. 30 champs sur fond noir).

Autres animaux. — Nous n'avons pu infecter ni la tortue ni la poule.

Homme. — L'infection expérimentale de l'homme par piqûre d'*O. erraticus* a été réalisée par Baltazard, Mofidi et Bahmanyar (6). L'un de nous (Maghami) s'est infecté au laboratoire dans des conditions non précisées. L'incubation a été probablement de 25 jours

et la maladie a duré 1 mois, avec 3 accès thermiques de 2 à 3 jours séparés par des intervalles de 10 à 12 jours.

Les spirochètes pendant les accès étaient très rares (1 p. 500 champs sur fond noir). La température maxima au cours des accès a été de 40°1. Les symptômes généraux (arthralgies, céphalée, troubles gastriques) ont été très marqués.

Le traitement par la néoarsénophénamine, institué au 3e accès a entraîné une guérison apparemment définitive.

IV. *Infections expérimentales par piqûres d'Argasidæ.*

O. erraticus. — Les lots d'*O. erraticus* provenant des terriers de notre région sont infectés dans 60 o/o des cas.

Nous avons constaté que l'infection est héréditaire chez cette tique et la même observation a été faite par Baltazard, Mofidi et Bahmanyan. Les larves provenant des mères infectées sont infectantes de même que les nymphes aux premier, deuxième et troisième stades.

L'infection est certainement transmise par piqûre, et se réalise lorsque les tiques sont séparées de l'hôte avant émission du liquide coxal.

L'infection par inoculation de tiques infectées broyées, est toujours positive.

O. erraticus peut être considéré, en Iran comme le vecteur naturel le plus commun de *S. microti.*

O. tholozani. — Nous avons transmis l'infection avec des nymphes infectées à l'état larvaire. *O. tholozani* se trouve parfois dans les terriers de rongeurs et peut par conséquent être un des vecteurs naturels de *S. microti.*

O. lahorensis et *O. canestrinii.* — Il a été précédemment signalé (5) que ces tiques qui semblaient incapables de transmettre les spirochètes peuvent être infectées de façon très inconstante par *S. microti*, et peuvent transmettre l'infection par piqûre. Nos dernières expériences ont permis d'infecter des rats, par piqûre, avec des *O. lahorensis* adultes gorgés 350 jours auparavant sur des rats infectés.

D'autres adultes, broyés, ont permis de transmettre l'infection par inoculation, 390 jours après le repas infectant.

Les spirochètes sont visibles dans les tiques broyées, jusqu'à 13 jours après le repas infectant. On les retrouve aussi dans le liquide coxal.

O. canestrinii adulte a infecté des rats, par piqûre jusqu'à 264 jours après le repas infectant. L'inoculation du broyat a été infectante 731 jours après ce même repas.

O. turicata. — N'a jamais permis de transmettre l'infection par

piqûre ni par inoculation. Les tiques utilisées pour ces expériences provenaient du Rocky Mountain Laboratory, Hamilton, U. S. A.

Argas persicus. — *S. microti* reste présent dans la cavité générale d'*A. persicus*, avec des variations morphologiques pendant au moins 112 jours. L'inoculation des tiques broyées a permis d'infecter des rats et souris blanches, mais les animaux piqués par des argas infectés n'ont pas réagi.

IV. *Conservation dans l'encéphale.* — La persistance du spirochète dans l'encéphale, sous une forme que nous ne pouvons préciser, semble être constante chez la plupart des rongeurs.

Voici les durées maxima de conservation que nous avons notées.

TABLEAU II

Espèces à infection cérébrale latente	Nombre de jours depuis l'inoculation	Espèces infectées avec cerveau	Incubation
Cobaye.	593	rat blanc	25 jours
Rat blanc	427	rat blanc	19 jours
Souris blanche	220		
Souris grise	153	rat blanc	
Ochotone	29	rat blanc	

D'une manière générale l'incubation est d'autant plus longue que l'infection est plus ancienne.

V. *Conservation de la virulence hors de l'organisme.* — Des organes de rat (foie, rate, cerveau) conservés à la glacière se sont montrés virulents après 23 jours.

Rappelons que Bourgain (7) a montré que *S. persica* reste virulent dans des organes conservés 7 jours à la glacière.

VI. *Action des arsenicaux.* — L'étude de l'action de divers arsenicaux sur *S. microti* est actuellement en cours. En utilisant la néoarsénophénamine, nous avons constaté que ce médicament, injecté pendant la période des accès initiaux, entraîne une disparition rapide des spirochètes, et apparemment une stérilisation définitive. En effet, le cerveau des animaux traités ne s'est jamais montré infectant.

Par contre, si des animaux en infection latente sont traités quelques semaines après la fin des accès, les formes intracérébrales du spirochète ne sont pas affectées, et le cerveau inoculé à des animaux réceptifs se montre virulent.

RÉSUMÉ

Poursuivant les recherches commencées dans cet Institut en 1936 nous apportons les observations suivantes :

1. Tous les rongeurs de notre région examinés jusqu'ici sont infectés avec une fréquence variable par *S. microti* Rafyi 1947.

2. Les diverses souches isolées des rongeurs présentent des variations dans leur virulence notamment chez le rat blanc, et dans leurs propriétés antigéniques.

3. Tous les rongeurs de laboratoires, lapin, cobaye, rat blanc, souris blanche, souris grise, hamsters sont réceptifs.

Le lapin et le cobaye adulte font des infections inapparentes. Les jeunes présentent des accès parasitaires graves. Le rat blanc convient parfaitement pour l'entretien des souches. Le cobaye permet de différencier *S. persica* et *S. microti*. L'homme présente une infection avec accès thermiques répétés. Le mouton et le chien font des infections latentes ou bénignes.

4. Chez les animaux apparemment guéris le cerveau reste longtemps infectant (jusqu'à 593 jours chez le cobaye). Le spirochète reste virulent jusqu'à 23 jours dans les organes conservés à la glacière.

5. *S. microti* est transmis dans la nature par *O. erraticus* (infection héréditaire) et plus rarement par *O. tholozani*. Dans des conditions expérimentales il a pu être transmis par piqûre par *O. lahorensis* et *O. canestrinii*, et par inoculation de broyats de ces deux espèces ainsi que d'*A. persicus*.

Le spirochète conserve la virulence au moins 360 jours chez *O. lahorensis* et 731 jours chez *O. canestrinii*.

Institut d'Etat des sérums et vaccins. Hessarak-Iran.

BIBLIOGRAPHIE

1. L. DELPY et A. RAFYI (1946). — Sur la fièvre récurrente sporadique en Iran. Contribution à l'étude expérimentale de *Sp. persica* Dschunkowsky, 1913. *Ann. Parasitologie Hum. et Comp.*, **18**, 45-61.
2. L. DELPY et A. RAFYI (1946). — Sur les réservoirs du virus de la fièvre récurrente sporadique en Iran. *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 62-63.
3. A. RAFYI (1946). — Sur la fièvre récurrente sporadique en Iran. Etude expérimentale de *Sp. persica* (2e note). *Arch. Inst. Hessarak*, 4, 37-42.
4. A. RAFYI (1947). — *Spirochæta microti*, parasite du campagnol en Iran. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **40**, 149-151.

5. L. DELPY, A RAFYI et G. R. MAGHAMI (1948). — Transmission de *Sp. microti* Rafyi 1946, par *O. canestrinii* et *O. lahorensis* *Bull. Soc. Path. Exot.*, **41**, 136-139.
6. BALTAZARD, MODIFI et BAHMANYAR (1948). — Essai de reclassement de certains spirochètes récurrents. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **41**, 399-405.
7. M. BOURGAIN (1946). — Sur la conservation du pouvoir infectant des broyats d'organes réfrigérés ou en putréfaction de cobayes infectés expérimentalement de récurrente à *Sp. persica* Dschunkowsky. *Bull. Soc. Path. exot.*, **39**, 185.

Discussion.

M. STEFANOPOULO. — Je voudrais demander si le spirochète isolé d'une gerbille iranienne et étudié dans mon laboratoire par ROUSSELOT et RAFIN-DUVOLON (v. ce *Bulletin*, 1948, **41**, 458) est identique au *Sp. microti* de M. RAFYI. M. COLAS-BELCOUR est d'autant plus qualifié à donner son opinion que je lui ai remis ce spirochète et qu'il l'a conservé depuis dans son laboratoire.

M. COLAS-BELCOUR. — Le *Sp. tateræ* auquel M. STEFANOPOULO fait allusion, a les caractères généraux des *Sp. microti.* M. ROUSSELOT dans sa note avec Mme DUVOLON-RAFFIN le laisse entendre lui-même à deux reprises (pp. 459 et 462) tout en souhaitant une étude comparative plus approfondie de ces spirochètes.

SUR L'IDENTIFICATION DE *TRYPANOSOMA CONORRHINI* (DONOVAN 1909); SA PRESENCE EN GUYANE FRANÇAISE

Par H. FLOCH et E. ABONNENC (*)

En 1942 (1), nous signalions à Cayenne la capture de plusieurs *Triatoma rubrofasciata* infectés par un flagellé dont les formes métacycliques nous paraissaient semblables à celles de *S. cruzi.*

L'inoculation de ce flagellé au rat blanc et au cobaye avait permis d'obtenir chez ces animaux une légère infection qui n'a pu être décelée que par xénodiagnostic.

En 1943 (2), de nouvelles captures de *T. rubrofasciata* ont été effectuées à Cayenne, en plein centre de la ville; 31 de ces triato-

(*) Séance du 9 février 1949.

midés sur 88 étaient porteurs d'un flagellé analogue morphologiquement au précédent. Comme ce dernier il s'est montré peu pathogène pour le cobaye. De plus l'inoculation à deux cheiroptères (*Artibeus jamaicensis lituratus* et *Phyllostomus hastatus*) a été négative. Cette souche, de ce fait, n'a pu être conservée et au fur et à mesure que les réduvidés infectés mouraient, elle disparaissait de notre élevage.

En 1945, à la suite de la révision de nos souches de *S. cruzi* et de l'étude d'un schizotrypanosome de cheiroptère, nous écrivions :

... Ces souches (*S. cruzi*) sont par contre moins bien adaptées à *T. rubrofasciata* que nous avons capturé a Cayenne naturellement infecté dans de fortes proportions par un schizotrypanosome non inoculable aux animaux de laboratoire Cette épreuve confirmerait que ce schizotrypanosome n'est pas un véritable *S. cruzi* ; nous avons pensé qu'il s'agissait peut être d'un schizotrypanosome de chauve-souris du type de *S. phyllostomus hastatus* que nous avons trouvé par ailleurs parasitant des cheiroptères guyanais Pour E. DIAS il pourrait s'agir de formes métacycliques de *T. conorrhini*.

En juillet 1944, M. CHASSIGNET, préparateur à l'Institut Pasteur de la Guyane, a capturé, au cours d'une mission dans l'île de la Guadeloupe, une femelle de *T. rubrofasciata* présentant des flagellés dans ses déjections. L'étude morphologique de ces parasites (4) nous a permis de conclure à leur identité avec *T. conorrhini*.

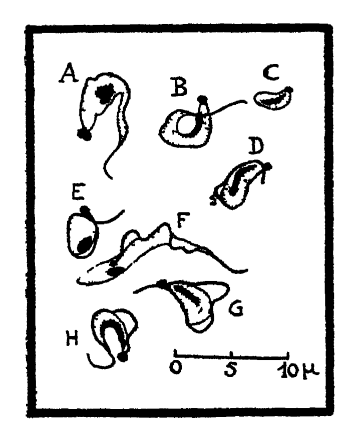


Fig. 1. — Préparation 25.848

Cette année nous avons reçu au laboratoire quatre *T. rubrofasciata* capturés au Commissariat de police et deux autres capturés dans un garage du Boulevard Jubelin (Cayenne).

Tous ces triatomes présentaient dans leurs déjections des flagellés relativement courts à blépharoplaste volumineux et le plus souvent terminal.

Après coloration au Giemsa ces flagellés apparaissaient presque toujours repliés sur eux-mêmes comme en D, E, G (fig. 1), le contour du parasite étant marqué par l'axonème terminé en un flagellé libre le plus souvent court.

On rencontrait aussi de nombreux corpuscules allongés ou arrondis, démunis d'axonème et de flagelle. Ces corpuscules qui rappellent les formes leishmaniennes ne dépassent guère 10 μ de longueur, le blépharoplaste se trouve soit à la périphérie (fig. 1c)

soit à l'intérieur du corpuscule (fig. 4). Il est presque accolé à un noyau allongé et central.

L'intestin antérieur de l'un de ces réduvidés contenait, outre les formes métacycliques que nous venons de voir, des formes crithidia de différentes dimensions (fig. 2, A, B, C).

Les déjections infectées de nos quatre triatomes ont été inoculées à deux rats blancs et une souris blanche.

Les examens de sang de ces trois animaux, répétés tous les deux jours, pendant deux mois, sont restés négatifs.

Des xénodiagnostics pratiqués entre le 10e et le 17e jour après l'inoculation, sur ces trois animaux, se révèlèrent positifs avec *T. rubrofasciata* et négatifs avec *R. prolixus*.

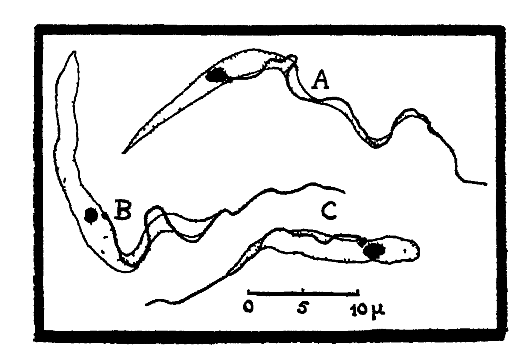


Fig. 2. — Intestin antérieur de la reduve mère 221.048.

De nouvelles déjections très riches en formes métacycliques des quatre triatomes furent inoculées plus tard à deux cobayes par les voies intra-péritonéale et oculaire. Les examens de sang fréquemment renouvelés et les épreuves du xénodiagnostic pratiquées un mois après l'inoculation, furent négatifs.

L'inoculation au souriceau de 15 jours nous donna de meilleurs résultats. L'animal inoculé simultanément par les voies intra-péritonéale, oculaire et nasale, présentait de rares flagellés dans le sang six jours après l'inoculation (fig. 3, B, C, D).

Voici les caractéristiques de ce parasite (moyennes de 4 éléments) :

De l'extrémité postérieure au blépharoplaste	6,25 μ
Du blépharoplaste au milieu du noyau	4,25 μ
Du milieu du noyau à l'extrémité antérieure. . . .	15,5 μ
Longueur du flagelle libre	6 μ
Largeur maximum	3 μ

L'indice moyen PN/NA était de 0,67 avec des extrêmes allant de 0,44 à 0,83.

Le sang contenait aussi des formes dépourvues de flagelle et de membrane ondulante (fig. 3B).

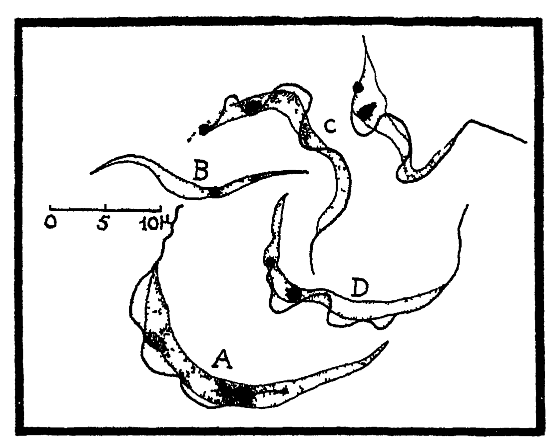


Fig. 3. — A. 26.848. liquide péritonéal, B, C, D : préparation n° 24.848, sang du souriceau.

Une goutte de sérosité péricardique du souriceau sacrifié montrait, après coloration, une forte réaction monocytaire avec signes inflammatoires chroniques et des flagellés qui présentaient un blépharoplaste plus petit que celui des formes sanguines (fig. 3-A).

La morphologie des formes de l'invertébré et celle des formes sanguicoles de notre flagellé correspondant bien à ce que nous connaissons de *T. conorrhini* (Donovan, 1909).

Lafont, en 1912 (5), signale à la Réunion et à l'île Maurice chez *T. rubrofasciata*, des formes *crithidia* ainsi que des petites formes... « se tortillant sur place comme des vers avec des mouvements d'extension et de rétraction. Ce sont des trypanosomes de petite dimension... »

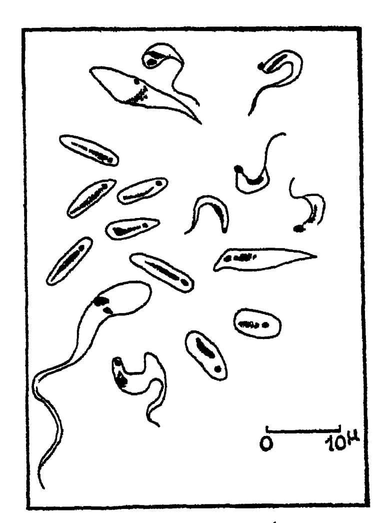


Fig. 4. — Formes atypiques.

Cet auteur insiste sur les caractères suivants, qui selon lui, suffiraient à distinguer les formes métacycliques de *T. conorrhini* de celles des autres trypanosomes :

1° blépharoplaste très volumineux, arrondi ou très légèrement

allongé, terminal ou subterminal par rapport à l'extrémité postérieure ;

2° noyau volumineux, allongé, fortement coloré et le plus souvent placé sur la face concave du parasite ;

3° une distance très courte, qui peut même être inappréciable, sépare le blépharoplaste de l'extrémité postérieure du noyau.

Morishita (6) décrit de Formose deux formes métacycliques différentes une allongée et falciforme de 9 à 13 µ et une courte et large de 4 à 8 µ. Il admet deux cycles évolutifs du flagellé dans le corps de l'insecte, l'un conduisant à la forme leishmanienne et l'autre à la forme trypanosomienne (métacyclique).

Dias (7) pense que cette opinion n'est pas justifiée. Cependant la présence de formes leishmaniennes dans nos préparations nous permet de penser, comme Morishita, à un cycle leishmanien chez l'invertébré.

Notons que le triatome de la Guadeloupe (4) présentait également des corpuscules sans flagelle et sans axonème (formes leismaniennes).

L'inoculation de *T. conorrhini* aux animaux de laboratoire a été pratiquée par Lafont en 1912, par Morishita en 1935, par Bonne (8) en 1937, par Dias et Campos Seabra en 1945 et par Deane (9) en 1947.

Les formes sanguicoles obtenues à la suite de ces inoculations ont été décrites par chacun de ces auteurs. Morishita donne en outre les variations quotidiennes du parasite du sang au cours de son évolution chez le vertébré. C'est ainsi qu'il remarque une augmentation de la longueur totale du flagellé du 1er au 3e jour, cette longueur restant par la suite à peu près constante.

Il constate d'autre part l'allongement progressif de la partie antérieure (NA) du parasite, du 1er au 8e jour, tandis que la partie postérieure (PN), plus longue que l'antérieure jusqu'au 4e jour, se raccourcit graduellement jusqu'au 8e jour.

Dias et Campos Seabra (7) de leur côté notent des différences marquées dans la longueur totale du flagellé selon l'hôte chez lequel il évolue. Chez la souris blanche, par exemple, la forme sanguicole de *T. conorrhini* a 40-41 µ de long, tandis que chez le *rhesus* elle a de 54 à 57 µ.

Nos échantillons du sang du souriceau avaient une longueur moyenne de 32 µ avec des extrêmes variant entre 23 et 39 µ.

Le rapport PN/NA varie de 0,44 à 0,83, selon les auteurs ; il reste toujours inférieur à l'unité :

Lafont : 0,72 ; Morishita : 0,60 ; Bonne : 0,80 ; Dias et Campos Seabra : 0,64 (2 flagellés de la souris blanche) et 0,63 (4 flagellés du *rhesus*) ; M. P. Deane : 0,66.

Nos souches nous l'avons vu présentaient un indice nucléaire moyen de 0,67.

T. conorrhini a été cultivé avec succès sur milieu de SENEKJIE et sur milieu NNN, respectivement par ELEANOR M. JOHNSON (10) et par M. P. DEANE (9).

Nous avons réussi à infecter des *R. prolixus* et des *T. rubrofasciata* en leur inoculant par voie rectale, à l'aide de pipettes très fines, des déjections de *T. rubrofasciata* naturellement infectés par *T. conorrhini*. Les déjections de ces insectes expérimentalement infectés présentaient au bout de 15 jours, les mêmes formes de flagellés (formes *crithidia*, formes métacycliques et formes leishmaniennes) que celles de la réduve ayant servi à l'inoculation.

Nous conclurons à l'existence de *Trypanosoma conorrhini* chez *Triatoma rubrofasciata* en Guyane française et plus spécialement à Cayenne.

Nous avons obtenu le cycle complet de ce trypanosome chez le vecteur invertébré et chez l'hôte vertébré.

Chez l'invertébré la forme métacyclique de *Trypanosoma conorrhini* rappelle celle de *Schizotrypanum cruzi* au point que ces deux flagellés ont été et peuvent facilement être confondus. Cependant, une étude approfondie de leur morphologie peut suffire seule à les distinguer l'un de l'autre ; ceci est très important, car il est évidemment nécessaire de pouvoir le faire pour éviter de signaler *S. cruzi* chez des triatomidés simplement infectés par *T. conorrhini*; c'est ainsi que nous avons pu identifier ce dernier en Guadeloupe où *S. cruzi* est inconnu.

Mais à côté de ces formes trypanosomiennes métacycliques dans le tube digestif de l'insecte, nous avons rencontré, aussi bien en Guadeloupe qu'en Guyane, des formes leishmaniennes du parasite, fréquentes.

Nous avons réussi à infecter par voie rectale des *Rhodnius prolixus* d'élevage à l'aide de déjections de *Triatoma rubrofasciata* riches en *T. conorrhini* (formes métacycliques).

Dans le sang du vertébré, en général, *T. conorrhini* est très rare et difficile à déceler si ce n'est par xénodiagnostic; nous avons trouvé la forme sanguicole chez le souriceau blanc seulement; cette forme ressemble indiscutablement à celles décrites par LAFONT en 1912, MORISHITA en 1935, BONNE en 1937, DIAS et TORREALBA en 1943 et DEANE en 1947. A ce sujet il est important de signaler les variations morphologiques que peut présenter *T. conorrhini*

suivant l'âge des parasites ou suivant l'hôte vertébré chez lequel il se développe.

Voici la définition du genre *Schizotrypanum* d'après NEVEU-LEMAIRE (11) :

Trypanosomidæ chez lesquels la forme la plus élevée est la forme trypanosome, caractérisée par un corps plus ou moins allongé, parfois trapu ou courbé, aux extrémités effilées, présentant un noyau plus ou moins central et un volumineux kinétoplaste subterminal, d'où part un axoneme limitant une membrane ondulante peu plissée, qui se continue par un flagelle. Au cours de leur évolution revêtent, outre la forme trypanosome, les formes crithidienne, leptomonadienne et leishmanienne, *cette derniere se rencontrant à la fois chez l'invertébré et chez le vertebre*, ce qui justifie la création du genre. Parasites à deux hôtes un vertébré et un invertébré, dont les déjections sont infectieuses. Pas de forme kystiques. Espèce type : *S. cruzi* (Chagas, 1909).

On peut classer *Trypanosoma conorrhini* dans ce genre; si sa forme métacyclique chez les triatomidés rappelle indiscutablement la forme correspondante du *Schizotrypanum cruzi*, sa forme sanguicole est analogue à celle des véritables trypanosomes ; la présence indiscutable d'un stade leishmanien chez l'insecte ne peut conduire qu'a confirmer le point de vue de ceux qui pensent qu'il n'y a pas lieu de séparer théoriquement le genre *Schizotrypanum* du genre *Trypanosoma*.

Nous considérons par conséquent *T. conorrhini* comme un trypanosome naturellement transmissible de rat à rat par les triatomidés ; mais ce n'est pas le seul trypanosome qui ait cette particularité ; nous avons en effet décrit en 1941 et en 1942 (12-13) la forme sanguicole chez le vertébré et la forme métacyclique chez l'invertébré d'un trypanosome du fourmilier que nous avons nommé *T. myrmecohagæ* (14) susceptible de se développer chez *R. prolixus*.

Nous ajouterons que MONTENEGRO (15) a décrit en 1943 un trypanosome sanguicole humain nommé *T. guatemalense* par DE LÉON (16), trypanosome considéré par PIFANO (17) comme synonyme de *T. rangeli* Tejera. *T. rangeli* serait alors aussi un trypanosome transmis à l'homme par un triatomidé *(R. prolixus)*.

Les relations existant entre *T. myrmecophagæ*, *T. rangeli* et *T. guatemalense* sont encore mal définies ; il est possible, mais possible seulement, qu'il ne s'agisse là que d'un seul trypanosome dont TEJERA (18) aurait décrit les formes chez l'invertébré en 1920, nous-mêmes la forme sanguicole chez le vertébré et DE LÉON la forme sanguicole chez l'homme.

Institut Pasteur de la Guyane française.

Bibliographie

(1) Floch (H.) et Lajudie (P. de). — *Cabassus lugubris* et *Didelphis cancrivora* naturellement infectés par *S. cruzi* en Guyane française. *Triatoma rubrofasciata* vecteur naturel. Publication nº 45 de l'Institut Pasteur de la Guyane française. Juin 1942, 2.

(2) Floch (H.). — Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane française pendant l'année 1942. Publication nº 60 de l'Institut Pasteur. Mars 1943, **41**.

(3) Floch (H.). — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de la Guyane française pendant l'année 1945. Publication nº 125 de l'Institut Pasteur, avril 1946, **84**.

(4) Floch (H.). — *Triatoma rubrofasciata* De Geer naturellement infecté par *Trypanosoma conorrhini* (Donovan) en Guadeloupe. Publication nº 147 de l'Institut Pasteur de la Guyane française. Février 1947.

(5) Lafont (A.). — Trypanosomidés de Réduvidés (*Conorrhinus rubrofasciatus*) inoculable à la souris. *Annales Institut Pasteur*, 1912, **26**, 893-922.

(6) Morishita (K.). — An Experimental study on the life History and Biology of Trypanosoma conorrhini (Donovan), Occurring in the alimentary tract of Triatoma rubrofasciata (De Geer) in Formosa. *Jap. Journ. Zool.*, 1935, **6** (3), 459-546.

(7) Dias (E.) et Campos Seabra (C. A.). — Sobre o Trypanosoma conorrhini hemoparasito do rato transmitido pelo Triatoma rubrofasciata. Presença do vector infectado na cidade do Rio de Janeiro. *Memor. Inst. Oswaldo Cruz*, 1943, **39** (3), 301-329.

(8) Bonne (C.). — The natural host of Trypanosoma (Crithidia) conorrhini, Donovan. *Amer. Jour. Trop. Med.*, 1937, **17** (3), 393-399.

(9) Deane (M. P.). — Ocorrência do Trypanosoma conorrhini en « Barbeiros » e em rato na cidade de Belem, Pará, e seu cultivo en meio NNN. *Rev. do Serv. Esp. de Saude Public.*, 1947, **1** (2), 433-448.

(10) Johnson (E. M.). — The cultivation of Trypanosoma conorrhini. *The Jour. of parasit.*, 1947, **33** (1).

(11) Neveu-Lemaire (M.). — Traité de protozoologie médicale et vétérinaire. Vigot frères, Paris, 1943, p. 267.

(12) Floch (H.), Lajudie (P. de) et Abonnenc (E.). — Un trypanosome d'un édenté (*Myrmecophaga tridactyla*) susceptible d'évoluer dans le tube digestif de *Rhodnius prolixus*. Publication nº 25 de l'Institut Pasteur de la Guyane. Octobre 1941.

(13) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Trypanosomes évoluant dans le tube digestif de *R. prolixus*. Publication nº 54 de l'Institut Pasteur de la Guyane. Octobre 1942.

(14) Floch (H.). — Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane française pendant l'année 1946. Publication nº 151. Avril 1947, p. 92.

(15) Montenegro (M. L.). — Contribucion al estudio de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Guatemala. *Tesis Facul. Cien. Univers.* Guatemala, 1943.

(16) DE LEON (J. R.). — Contribucion al estudio de la enfermedad de Chagas en Guatemala ; 1er *Congreso Interamer. de Medic. de Rio de Janeiro* 1946.

(17) PIFANO (F.), MAYER (M.), MEDINA (R.) et PINTO (H. B.). — Primera comprobacion de Trypanosoma rangeli en el organismo humano por cultiva de sangue periferica. *Arch. Venez. de patol. trop. y parasit. med.*, janv. 1948, **1** (1), 1-31.

(18) TEJERA (E.). — Un nouveau flagellé de *R. prolixus*, *Trypanosoma* (ou *Crithidia*) *rangeli*, n. sp. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, Paris, 1920 (13), 527-530.

LA TRYPANOSOMIASE DANS LE BAS-OUBANGUI DE 1907 A 1948

Par J. LALOUEL (*)

Le secteur de l'Ibenga-Motaba est le premier secteur organisé en 1918 au Congo Français conformément aux vœux de la Commission de la Maladie du Sommeil. Il est à l'origine de la Région Sanitaire de la Likouala ou du Bas-Oubangui (terme plus approprié à la réalité géographique). Si les limites de ce secteur varient au cours des années, il englobe en permanence les bassins de l'Ibenga, de la Motaba et de la Likouala-aux-Herbes, correspondant aux trois districts d'Impfondo, de Dongou et d'Epéna.

Il nous a paru intéressant de faire une revue des résultats obtenus au cours des tournées de prophylaxie de trypanosomiase pratiquées depuis 1907 jusqu'à ces dernières années.

1. — Les tournées de dépistage de la trypanosomiase humaine de 1907 à 1948.

Le Bas-Oubangui est considéré dès les premières visites comme une région fortement infestée : les malades y sont extrêmement nombreux, les glossines s'y montrent spécialement répandues et nombreuses : leur nombre ne manque pas d'attirer l'attention des premiers observateurs. L'endémie de la trypanosomiase reste la principale préoccupation du Service de Santé après 40 ans de dépistage, puis de soins, dont l'intensité n'a cessé de croître. Cette région du Bas-Oubangui offre tant par ses caractères géographiques que par sa démographie et son état politique et social, de sérieuses difficultés à une prophylaxie spectaculaire de la Maladie du Sommeil.

(*) Séance du 9 mars 1949.

Malgré ces multiples obstacles, des résultats importants ont été obtenus.

Il convient de distinguer deux types de tournées : celles des missions d'information et d'enquête antérieures à la création du Secteur, c'est-à-dire de 1907 à 1918 ; et les tournées effectuées par les médecins-chefs du Secteur puis de la Région, et de leurs adjoints, de 1918 à 1948.

a) *Premières visites* : LEBŒUF, de la Mission MARTIN-LEBŒUF et ROUBAUD, visite en 1907 certains villages riverains de l'Oubangui et du Congo, mais un très petit nombre d'individus sont examinés. Il faut attendre les tournées d'HECKENROTH, en 1911, de RINGENBACK et GUYOMARC'H en 1912-1913 et d'OUZILLEAU en 1914, pour avoir des renseignements précis sur l'état des villages de l'intérieur. Le nombre des indigènes visités ira par ailleurs en croissant (cf graphique). OUZILLEAU visite les deux tiers de la région actuelle et trouve 2.000 malades sur 13.000 indigènes visités. Il semble cependant que 760 seulement soient des malades parasitologiques. En 1914, la morbidité totale atteint 15 o/o avec des zones aux pourcentages élevés (20 à 25 o o).

b) *Tournées des Médecins-Chefs du Secteur* : PIOT est le premier Médecin-Chef du Secteur de l'Ibenga-Motaba qui visite en 1918 la majorité des villages et 12.420 habitants. Il dépiste 1.003 trypanosomés et l'I.M.T. (*) est de 8 o/o pour toute la région. CLAPIER en 1920 parcourt tout le Secteur et la Basse-Likouala : 11.147 individus sont visités. L'I.M.T. est alors de 15,8 o/o. CLAPIER ne retient que les malades parasités, éliminant de ses statistiques les simples suspects. De 1924 à 1928 les renseignements sont fragmentaires, VASSAL, HUOT, VARNEAU visitent principalement les villages riverains. L'intérieur semble abandonné : une épidémie aurait sévi en 1924, mais nous n'avons pu trouver aucun document s'y rapportant. En 1928, par contre, le District d'Epéna est fréquemment visité par les Agents Sanitaires et, il faut attendre 1930 pour pouvoir établir un « tableau inventaire » concernant l'ensemble du Bas-Oubangui :

Nombre de trypanosomés	s/Impfondo	s/Dongou	s/Epéna
Reconnus depuis 1929 . . .	2.373 ?	3.811 ?	??
Reconnus en 1929	121	89	173
Reconnus en 1930	69	327	220
Total restant inscrit au 31 décembre 1930	641	1.022	952

(*) I.M.T = Indice de morbidité totale. I.C.N. = Indice de contamination nouvelle. I.V.C. = Indice de virus circulent.

soit un I.M.T. de 13,3 o/o et un Indice de Contamination nouvelle (I.C.N.) de 3,5 o/o. La reprise des tournées en 1930 s'accentue au cours des années suivantes. En 1932, l'Inspecteur Mobile de la Trypanosomiase, MURAZ, trouve le Secteur avec les indices suivants : I.M.T. = 16,73 — I.C.N. = 3,83 o/o. De 1932 à 1937, CRESTÉ, MAZÉ effectuent quelques tournées dans le Secteur, mais la majorité est faite par l'Agent Sanitaire DUSSAUD. Et c'est en 1938 qu'éclate une épidémie dans le Nord du District de Dongou et d'Epéna. Il nous semble cependant que le dépistage a été hâtivement fait (docteur THIBAULT) et qu'un grand nombre de simples suspects a été compris parmi les N. T. Quoi qu'il en soit 2.138 malades sont traités par 30.513 injections contre 9.049 seulement pratiquées en 1937. ROLLIN trouve en 1939 la Région en meilleur état : l'alerte est passée et l'Equipe Mobile n° 1 (MORIN) qui prospecte les trois districts en 1939 et 1940 laisse 3.387 malades inscrits au 31 décembre 1940. Ce total monte de 1941 à 1944, mais en partie du fait du manque de contrôle des anciens malades, aussi l'Equipe Mobile n° 2 (SOMMER) qui visite tous les villages du Bas-Oubangui en 1943 raye-t-elle des contrôles un certain nombre d'A. T. considérés comme guéris. 18.281 indigènes avaient été visités. Par contre en 1944, 10.484 seulement sont visités, MÉTÉREAU parcourant principalement les villages riverains de Liranga à Mongouala. Au 31 décembre 1944 nous avons 2.774 malades inscrits sur les tomes répertoires. De 1945 à 1948, la Région est dès lors visitée en entier chaque année : certains villages sont prospectés deux, voire trois fois par an. Au cours de ces trois années deux recrudescences de l'endémie se manifestent : en mai 1946 dans la Haute Ibenga, en août-septembre 1946 aux environs de Liranga. Certaines zones tant par l'indiscipline des populations que par le brassage nécessité par le commerce ou l'Administration voient leurs indices augmenter en particulier aux environs d'Impfondo et d'Epéna. Le reste dénote de 1945 à 1948 une très nette amélioration sur les années précédentes. Le contrôle serré des A. T. pendant trois ans, bien que 688 N. T. soient dépistés au cours de ces trois ans, fait passer le total des malades inscrits de 2.774 en 1944 à 2.415 au 31 décembre 1946 et à 1.930 au 1er janvier 1948. Enfin signalons que la population visitée a progressé chaque année pour atteindre 23.943 visités pour une population recensée de 21.000. Les indices globaux au 1er janvier 1948 sont pour le Bas-Oubangui :

I.C.N.	1,08 o/o
I.V.C.	1,12 o/o
Atteintes nerveuses.	15,2 o/o
I.M.T.	8,4 o/o

Tels sont les résultats rapidement exposés des tournées effectuées depuis 1907 dans cette Région du Bas-Oubangui. On remarquera que les renseignements sont fragmentaires, mais la perte des archives du Secteur lors de la Révolte de 1929, connue sous le nom de « Kongowara », ne permet pas d'utiliser les quelques données que nous avons pour certaines années.

Il est également nécessaire de préciser que les moyens dont nous avons disposé au point de vue transport n'ont pas varié depuis les premières tournées effectuées dans cette Région démunie de route et où la pirogue est le seul moyen existant, d'où une perte de temps considérable.

2. — Etude détaillée et comparaisons entre les résultats des premières visites et ceux des dernières tournées.

Nous envisagerons rapidement les résultats obtenus dans les trois districts :

I. — *District d'Epéna.*

Considéré depuis longtemps comme un des secteurs les plus contaminés, il ne semble pas que sa population ait considérablement diminué depuis 35 ans : nous basant sur 8 recensements nous estimons son fléchissement à 13 o o. Au point de vue trypanosomiase il est nécessaire d'envisager 4 zones :

a) *La Basse-Likouala (Terre de Djéké).* — La trypanosomiase ravage le pays babolé en 1898/1900. En 1920, l'endémie est faible et ne présente rien de particulier jusqu'en 1943. Depuis, les nouveaux cas augmentent chaque année mais dépassent rarement 1 o/o. L'I.M.T. n'est plus que de 5,6 o/o en 1947 contre 15 o/o en 1934.

	1920	1934	1945	1946	1947
I.M.T. . . .	2 o/o	15	11,5	7,6	5,6
I.C.N. . . .			1,42	1,28	1,40

Au 31 décembre 1947, on ne compte que 98 anciens malades dans cette Région, mais 30 nouveaux malades, dont 9 en seconde période : les villages de Boha à Botongo sont à surveiller particulièrement.

b) *Le centre du district (Terre d'Epéna).* — Fortement atteint depuis le début du siècle, une épidémie de folie trypanosomique sévit aux villages d'Epéna en 1909. La population de cette partie du district s'est sensiblement accrue depuis une quinzaine d'années au détriment des terres voisines. Zone de passage, elle est actuel-

lement en piteux état sanitaire : les I.C.N. se sont élevés de 1944 à 1947 : le commerce, le recrutement de main-d'œuvre administrative et le vagabondage, et aussi un dépistage plus serré en sont les principales raisons. Les résultats acquis dans cette terre sont aléatoires :

	1920	1928	1946	1947
	—	—	—	—
I.M.T. . . .	15 o/o	28,1	16,5	16,1
I.C.N. . . .			1,29	2,9

Aux villages d'Epéna, la morbidité totale a cependant diminué : 23 o/o en 1928, 35 o/o en 1936, 16 o/o en 1947.

c) *L'Est du District (Terres des Bongoubou et Bolékè).* — Depuis les premières visites de 1920 ces terres se sont très nettement dépeuplées ; certains villages où les I.M.T. étaient supérieurs à 35, voire 40 o/o ont disparu. L'évolution de l'endémie est irrégulière comme le montre le tableau ci-dessous .

		1928	1939	1940	1945	1946	1947
		—	—	—	—	—	—
Terre Bolékè	I.M.T . .	25	18,2	18,1	10	11	4,6 o/o
	I.C.N . .		9,7	0,9	0,26	0,4	0,4 o/o
	I.V.C . .		12	1,2	0,4	0,3	0,3 o/o
Terre Bongoubou	I.M.T . .	26	14,3	14,5	13,5	11,1	7,1 o/o
	I.C.N . .		6,8	2,09	0,38	3,5	1,5 o/o
	I.V.C . .		7,7	2,3	0,4	3,2	1,3 o/o

ces terres ne comptent plus qu'un millier d'habitants.

d) *Le Nord du district (Terres du fiabonga-Yessoa-Mindjoubou et Elékè).* — C'est une zone à surveiller constamment. En 1912, Ringenback et Guyomarc'h y dépistent 60 malades, soit un I.M.T. de 8 o/o ; en 1920, Clapier ne trouve que 1 o/o de trypanosomés. Cette zone est très fréquemment visitée de 1928 à 1932 par les Infirmiers de la S.I.M.T.C. puis par Dussaud de 1932 à 1943. Les indices sont particulièrement élevés en 1928-1930 et en 1936-1938.

	1912	1920	1928	1930	1933	1938	1947
	—	—	—	—	—	—	—
Kabonga I.M.T.	8	1	15,5	15	30	32	12 o/o
Mindjoubou	7	—	24	—	33	28	15,6 o/o
Eléke . . .		15	17,6	18	—	—	5,6 o/o
I.C.N. Kabonga . . .				8	10	13	1 o/o

La population de ces terres est restée sensiblement identique à celle des premiers recensements.

La trypanosomiase est donc loin d'être erradiquée de ce district d'Epéna. Exception faite des Terres des Bongoubou, Bolékè, Elékè peu peuplée et du pays babolé fortement peuplé, le district d'Epéna reste à surveiller de près.

II. — *District d'Impfondo.*

Nous distinguerons deux zones : a) *Le Sud du District (terre du Bas-Oubangui).* — La maladie du Sommeil ravage les rives du Congo et de l'Oubangui aux environs de 1890. La Mission MARTIN, LEBŒUF et ROUBAUD visite les villages riverains en 1907 : Liranga se révèle comme un dépôt de sommeilleux : 14 individus sont reconnus trypanosomés sur 34 suspects retenus. En 1911, HECKENROTH trouve une moyenne de plus de 11 o/o de malades dans ces villages de la Mission catholique. De 19 4 à 1924, OUZILLEAU, CLAPIER, HUOT, VASSAL visitent cette zone et notent l'extrême abondance de glossines et décèlent de nombreux malades. Nous ne possédons aucun renseignement pour les années 1927 à 1940 : le sud du district est cependant visité à plusieurs reprises, mais vraisemblablement par les médecins du Secteur XIII (Fort-Rousset, Loukoléla). De 1940 à 1946 la trypanosomiase est stationnaire. Au mois de juillet 1946 éclate une bouffée épidémique : plus de 40 malades sont dépistés en deux tournées à Liranga même et dans les villages situés en amont. En 1947 la situation est meilleure : mais l'instabilité des indigènes, leurs professions, la proximité du Congo Belge sont des obstacles sérieux.

Village	1907	1911	1914	1920	1946	1947
—	—	—	—	—	—	—
Liranga I.M.T. . . .	15	13,7	7,3	14	13,4	12,1 o/o
Boubangui » . . .	—	—	—	élevé	33	33
Ballois » . . .	—	—	—	15	16,5	17,3
Terre Bas-Oubangui . .		10	11	—	8,7	11,7
I.C.N.					2,9	2,6
I.V.C.					2,91	2,7

De nombreux villages de cette zone ont disparu, les gros groupements des Ballois sont actuellement insignifiants.

b) *Centre et Nord du District (Terres d'Impfondo et de Mohitou).* — La population de ces terres a diminué de 50 o/o pour certains villages en moins de 50 ans. De Niangui à Impfondo, OUZILLEAU visite en 1914 près d'un millier d'individus de plus que nous n'en voyons en 1945, 1946 et 1947... En 1907, LEBŒUF n'examine aucun sujet à Impfondo. HECKENROTH visite le premier cette région et trouve une moyenne de 15 o/o de trypanosomés, mais 80 o o en certains villages riverains. OUZILLEAU en 1914 prospecte les villages de la rive et ceux de l'intérieur. La terre de Mohitou semble très atteinte. La morbidité s'élève à 18 o/o en 1932 et à 23 o/o en 1934. En 1939 l'indice de virus circulant est encore de 5,2 o/o (ROLLIN).

Le vagabondage, le recrutement de travailleurs administratifs, le commerce s'accroissent à partir de 1944 et en 1945 l'I.C.N. monte à 2,3, passe à 4,3 en 1946 et revient à 1,6 en 1947.

Village	1911	1914	1920	1934	1939	1947
I.M.T. Impfondo . . .	5,24	17,5	—	18	—	7,4
» Poste d'Impfondo.	14,5	18	—	—	—	16,5
» Flottants. . . .	—	—	—	21,5	26	20 à 35
Terre d'Impfondo . . .	—	18,8	7	23	17,7	11,5
Terre de Mohitou . . .	—	17,5	11	—	21	16,7

L'endémie est donc bien ancrée dans ce District : il semble difficile, vu la proximité du poste, d'y obtenir des résultats spectaculaires.

III. — *District de Dongou.*

Il constitue le seul district de la Région dont la population n'a cessé d'augmenter depuis 1910, mais augmentation due à l'immigration. Le nord seul de cette partie du Bas-Oubangui s'est dépeuplé, mais moins par le fait des endémies que par les départs vers Brazzaville... Nous distinguerons trois zones :

a) *Nord du District. Pays Mondjombo ou terre de Bétou.* — La population a diminué de 40 o/o en 25 ans. Cette zone est cependant en bonne voie d'amélioration et les indices divers y sont en nette régression depuis 1940. Seul le village de Yamamba, mal situé en forêt marécageuse, donne des indices élevés.

Villages	1911	1914	1920	1946	1947
Rives Bétou I.M.T . . .	7,9	10	—	9,8	5
Mokinda » . . .	40	24	10	13	8,9
Intérieur Yamamba » . . .				14	16
Ensemble des villages Bandza. .	6,5	—	19	5	31
Total pays Mondjombo : I.M.T .		6,5	11	5,7	4,3
» I.C.N. .				0,63	0,45
» I.V.C. .				0,71	0,46

Ces indices 1946 et 1947 sont parmi les plus faibles au Bas-Oubangui.

b) *Zone de Dongou (Terre de Dongou).* — La population de cette zone comprenant les basses Ibenga et Motaba a doublé en 25 ans. En 1911 Heckenroth visite les villages de Dongou qui comptent peu d'étrangers. L'apport de population originaire de la Lobaye entraîne une augmentation notable des cas de trypanoso-

miase. Ces populations difficilement contrôlables offrent de sérieuses difficultés à la prophylaxie de la Maladie du Sommeil.

Village	1911	1914	1920	1947
I.M.T. Dongou-Poste	1,9	4,9	9	8 2 o/o
» Flottants	4	7,1		16,5
Terre de Dongou	—	—	10,7	7,5
Population visitée			1.253	3.486

Les indices de contamination nouvelle tant en 1945 qu'en 1946 et 1947 sont faibles pour l'ensemble des villages, ils ne sont importants que pour les « flottants » employés par le seul colon du Bas-Oubangui (aussi les visites furent-elles multipliées en 1946 et 1947).

c) *Zone de vallées de laMotaba et de l'Ibenga* (*Terres d'Enyélé, de Macao et de Djoubé*). — Connue depuis fort longtemps des Indigènes la Maladie du Sommeil ravage les hautes vallées de l'Ibenga et de la Motaba vers 1902. L'épidémie cause plus de 50 o/o de décès chez les Ekenga. La population de ces deux rivières s'est sensiblement accrue aux dépens de la Région de la Lobaye : les populations autochtones ont cependant moins regressé que dans les autres districts. La terre de Djoubé a perdu 2,8 o/o de sa population en 30 ans, certains groupements Ekenga et Idongo ont perdu de 7 à 15 o/o depuis 1930.

Venant du Kabonga, RINGENBACK et GUYOMARC'H visitent cette zone en 1912-1913 : la Haute Motaba semble très atteinte (I.M.T. de 20 à 34 o/o) et la Terre de Djoubé beaucoup moins contaminée. OUZILLEAU visite en 1914, de mars à mai, 6.554 individus (nous en visitons de 6.000 à 6.500 en 1946 et 1947) : il dépiste 535 malades, mais seulement 339 positifs dans le sang, soit 7,6 o/o. Sur la Moyenne Motaba, le poste de Mombellou est très atteint, son I.M. passe de 20 à plus de 30 o/o en 1920 : CLAPIER fait fermer ce poste. Une forte épidémie sévit vers 1924 : nous n'avons pu réunir aucun renseignement à son sujet. En 1926, l'I.M.T. est de 10 o/o dans la Basse-Motaba. On ne note aucun fait particulier de 1930 à 1938 : à cette époque éclate l'épidémie relatée précédemment : 1.362 malades sont dépistés, dont 1.266 en période lymphatico-sanguine. L'I.C.N. atteint 29 o/o. En 1939, la situation semble rétablie, mais un grand nombre des malades dépistés en 1938 sont encore positifs. Depuis lors l'endémie se stabilise et on ne note qu'une légère recrudescence en 1946 à Mompoutou (I.C.N. = 3,4 o/o) sur l'Ibenga, et à Likombo-Dzingo (I.C.N. = 3,6 o/o) sur la Motaba. En 1947, la situation est nettement favorable sur toute l'Ibenga, par

contre l'I.C.N. est de 3,04 o/o à Bangui-Anikou sur la Motaba, villages situés à 3 heures de pirogue en amont de Likombo.

Terre ou village	1912	1914	1918	1920	1938	1947
Haute Motaba I.M.T . . .	24	4,6	5	5,8	22	7 o/o
M Bei	34	(village déplacé en 1925?)				4.3
Haute Ibenga	20	4		4,9	17	5
Terre d'Enyéllè		17		8,8	29	5,5
» de Djoubé	9	3,8		18	28,5	6,9

La situation actuelle du District de Dongou est donc encourageante : l'I.M.T. n'y est que 7,4 o/o et l'I.C.N. de 0,4 o/o.

Conclusion

La comparaison des pourcentages obtenus lors des premières tournées et de ceux établis ces dernières années montre une nette amélioration pour un certain nombre de zones, par contre, *a priori*, les résultats sont moins brillants pour d'autres, mais à cela il convient de préciser que deux épidémies ont eu lieu entre les premières tournées et les nôtres, et que le nombre des individus visités est allé en croissant. Nous avons dit précédemment qu'au 1er janvier 1948, nous avions 1.932 malades inscrits : parmi eux nous avons 1.089 trypanosomés dépistés depuis moins de 5 ans, ceux-ci ne représentent que 5 o/o de la population recensée, et 4,5 de la population totale visitée. L'I.C.N. annuel oscille aux environs de 1 o/o. Or, lors des premières tournées ces indices étaient de 15, voire 25 à 35 o/o ! Il est donc permis de parler d'amélioration.

Amélioration certaine mais non disparition : pour les trois Districts nous avions au début 1948 :

	D. Impfondo	D. Dongou	D. Epéna
Trypanosomés inscrits . .	484	819	629 o/o
I.C.N. 1947.	2,5	0,4	1,08
I.V.C. 1947.	2,6	0,4	1,12
I.M.T. Théorique. . . .	13	7,4	8,4

Il ne saurait être question ici de discuter les moyens efficaces de prophylaxie, disons pour clore cet exposé que seules de fréquentes tournées permettront la stabilisation de l'endémie dans le Bas-Oubangui, leur réalisation est subordonnée aux conditions matérielles dont dispose le Médecin-Chef (Moyen de transport, personnel, etc...) et à son tempérament...

BIBLIOGRAPHIE

MARTIN, LEBŒUF et ROUBAUD. — Mission d'Etude de la Maladie du Sommeil au Congo français. *Société de Géographie*, 1907.

RINGENBACK et GUYOMARC'H. — Notes de Géographie Médicale de la Mission de Delimitation A. E. F.-Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1914 et 1915.

HECKENROTH. — Maladie du Sommeil au Congo et en Oubangui. *Annales de Méd. et d'Hygiène Colo.*, t. 16, 1913 (observ. de 1911).

OUZILLEAU. — Enquête sur la Trypanosomiase dans le Moyen-Congo (Ibenga-Motaba). *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1920 (observ. de 1914).

PIOT. — Sur le fonctionnement d'un secteur de prophylaxie de la trypanosomiase. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1919.

CLAPIER. — Etat actuel de la Trypanosomiase en pays bangala et état actuel de la Maladie du Sommeil dans l'Ibenga-Motaba. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1920 et 1922.

Les archives de la Région Sanitaire de la Likouala. Impfondo

Rapports des Médecins-Capitaines ROLLIN *et* MÉTÉREAU, *1939-1944*.

Notes personnelles de DUSSAUD, Agent Sanitaire dans la Likouala de 1932 à 1943 et de juin 1946 à octobre 1947.

Rapports personnels de 1945, 1946 et 1947. Direction Santé Publique A. E. F.-Brazzavile.

Discussion.

M. G. MURAZ. — Devant les chiffres, résultats bien décevants, que notre président vient d'écrire sur ce tableau, je me demande si la solution d'un tel problème endémo-épidémique ne pourrait être trouvée dans la reprise du *projet de transférement* des populations qui fut autrefois exécuté par l'administration congolaise à l'instigation du médecin général BOYÉ, vraisemblablement après la lecture des rapports si complets de CLAPIER.

Une reconsidération qui devrait être entourée de meilleures garanties de succès.

Car cette tentative fut un total échec.

Les habitants de ces régions riveraines de l'Oubangui ne parvinrent pas tous dans la région choisie pour leur transférement, le Moyen-Congo. Et quelques mois après le voyage forcé de ces « personnes déplacées » (le terme était alors ignoré...), la plupart de celles-ci avaient regagné leurs terres d'origine.

J'eus personnellement les mêmes déboires dans le Moyen-Chari, au sujet d'un village de 1.200 habitants dont la contamination totale, après les prospections de BOUILLIER et les miennes, s'élevait à 52 o/o : Guéra, au sud de Moïssala, sur le Bahr Sara. A titre d'essai, j'avais fait transférer cette agglomération à 200 km. au nord de ses terres surinfestées de glossines. Trois mois après, la

population tout entière était réapparue sur la terre de ses ancêtres.

En 1941 aussi, échoua le projet de peuplement des terres inhabitées de l'Office du Niger, au Soudan, par la population sévèrement triée de trois villages du confluent Bani-Niger.

Bref, si un tel plan de transférement était adopté pour l'Ibenga-Motaba, il faudrait entourer son exécution de mesures très surveillées et longuement suivies.

Deux mots enfin, pour confirmer ici l'œuvre de chimioprophylaxie anti-sommeilleuse si méritante qu'ont menée depuis 40 ans les médecins H. C. des Troupes coloniales (notre président en sait quelque chose) dans des régions aussi contaminées de trypanosomiase que l'Ibenga-Motaba et le bassin de la Sangha, pour l'A.E.F.

Car j'ai encore en mémoire, touchant cette dernière région (Haute-Sangha), une conférence qui fut faite il y a environ deux ans à l'Académie des Sciences Coloniales, et où le rôle de la prophylaxie chimique fut par trop minimisé devant les... promesses du piégeage des glossines.

D'effet pratiquement nul en forêt, je mets ce mode de prophylaxie mécanique sur le même plan, *dans les conditions de même terrain, la forêt*, que celui de l'épandage de D.D.T. par avion.

Sur ce dernier point, je tiens pour une véritable supercherie, — le mot ne me semble pas déplacé, — à l'usage de lecteurs non-africains, — que la Conférence de Brazzaville de février 1948 ait « recommandé » un tel procédé, interdit aux budgets coloniaux français et efficace pour une trop courte durée (il n'atteint pas les pupes) comme remarquable en tous terrains dans la lutte anti-tsétsés.

De telles « recommandations » s'apparentent, à mon avis, à la publicité déréglée qu'on a récemment consacrée à l'antrycide (le 7.555, de l'Imperial Chemical Industry), ce composé quaternaire de la série hétérocyclique, ce sel magique enfin qui doit, chlorure ou diméthylsulfate, « libérer l'Afrique des trypanosomiases animales pour en faire une immense réserve de bétail... »

M. J. Schneider. — La prophylaxie chimique par la pentamidine (Lomidine) a maintenant fait ses preuves, récemment M. Le Rouzic aux « Journées Médicales » de Bobo-Dioulasso a rapporté que 90.000 individus ont maintenant été protégés par cette méthode en A.O.F., il a conclu que la phase expérimentale était terminée et que partout où la prophylaxie agronomique était impossible, c'est-à-dire dans les régions de forêt, il était nécessaire d'appliquer la chimioprophylaxie ; le texte de ce rapport sera publié dans le *Bulletin Médical de l'A.O.F.* Nous pensons que cette chimioprophylaxie pourrait être appliquée avec succès dans la zone endémique du Bas Oubangui.

NOUVEAUX DOCUMENTS SUR LA PROPHYLAXIE CHIMIQUE, OBTENUE PAR VOIE ORALE, CHEZ LE RAT, CONTRE L'INFECTION A *TRYPANOSOMA GAMBIENSE* (SOUCHE YAOUNDÉ)

Par L. LAUNOY (*)

Poursuivant nos recherches sur la prévention chimique, par voie orale, contre l'infection à *T. gambiense*, inoculé au Rat, nous avons, dans les expériences qui suivent, employé comme agent préventif un nouveau sel du diamidino-diphénoxypentane, le *Pénicillinate de lomidine*.

La formule brute de ce sel est : $(C_{16}H_{17}O_4N_2S)^2C_{19}H_{24}O_2N_4$; il se présente sous la forme d'une poudre blanche, de poids moléculaire égal à 1.006 (666 pour l'acide pénicillinique et 340 pour la base lomidine) ; 1 g. de cette substance représente donc 0 g. 337 de base. Ce composé est très faiblement soluble dans l'eau ; quand on essaie de le mettre en suspension dans ce liquide, une très petite portion se dissout, mais la plus grande quantité s'hydrate et se transforme en fin de compte, en une masse pâteuse, collant à l'agitateur ou sur la paroi du récipient ; on ne peut donc en obtenir d'émulsion fine ; mais la solubilité du pénicillinate de lomidine dans l'alcool éthylique permet de réaliser celle-ci. En effet, la solution alcoolique précipite par l'eau en fines particules, restant en suspension pendant un temps suffisant à traiter l'animal. Il faut toutefois opérer rapidement, car l'on assiste d'une part, à la dissolution très partielle de la substance précipitée et d'autre part, à la rupture de la suspension sous forme de substance visqueuse, collant aux parois du récipient et de la seringue à cathétérisme. Ajoutons que le fin précipité obtenu par addition d'eau salée glucosée, à la solution alcoolique, se dissout facilement dans l'eau acidulée ; la résorption gastrique n'est donc pas exclue.

L'absorption d'une dose de 0 g. 075, celle de 0 g. 05 de pénicillinate de lomidine et même celle de 0 g. 025 pour 100 g. provoque rapidement un choc qui se traduit, extérieurement, par l'aplatissement du corps sur le sol et une légère tachypnée. Ce choc indique une rapide résorption du corps ingéré.

Rappelons que la pénicilline et les pénicillinates sont sans action sur les infections à *Trypanosoma* ; seuls les caractères physico-

(*) Séance du 13 avril 1949.

chimiques du pénicillinate de lomidine, en particulier son insolubilité dans l'eau, nous ont incité à son emploi (*).

Dans cette étude, nous avons employé trente-et-un animaux répartis dans trois expériences en douze animaux traités préventivement et dix-neuf témoins.

Expérience XIV. — Le 20 avril 1948, nous faisons absorber aux rats nos 300, 301 et 304, les doses respectives de 0 g. 075, 0 g. 04, 0 g. 06, de pénicillinate de lomidine pour 100 g. — *14* jours après (4.V.1948) la prise médicamenteuse, les rats ci-dessus sont inoculés par voie péritonéale en même temps que leurs témoins (302 et 303) avec 0 cm^3 5 d'une suspension de parasites, riche d'au moins cinquante trypanosomes par champ (Oculaire 1, objectif 7). Aucun phénomène pathologique n'est à retenir concernant les rats 301 et 304. Le rat 300 fut inoculé une *seconde* fois (22 juillet 1948), donc *79* jours après la première inoculation, en même temps que le rat 331, témoin de cette seconde inoculation. Le 21 septembre 1948, le rat 300 pèse 135 g. ; un examen prolongé nous permet d'observer *1* trypanosome dans le sang circulant. Toutes les recherches ultérieures furent négatives ; cet animal est vivant et en très bon état. Les témoins (rats 302, 303, 331) sont morts en trypanémie dense aux quarante-et-unième (302), septième (303), cent-vingt-deuxième (331) jours de l'infection.

Expérience XV. — *24 mai 1948.* Deux rats (nos 305 et 310) absorbent le 24 mai 1948, 0 g. 05 o/o de pénicillinate de lomidine. Leur poids est respectivement de 137 et 177 g.

Rat 305 — On le soumet à une *première* inoculation (1.VI.1948) *7* jours après l'absorption du médicament. Une *seconde* inoculation est pratiquée (15.VI 1948), puis une *troisième* (6.VII.1948) et une *quatrième* (6.IX.1948). L'animal a donc été infecté les septième, vingt-et-unieme, quarante-deuxième et cent-quatrième jours après la prise préventive A chaque inoculation de l'animal traité, on opposait celle d'un témoin neuf. Ces témoins sont morts en quarante-et-un (309), quarante-trois (314), cinquante-deux (307), quarante-sept (341) jours après l'inoculation. Le 5 avril 1949, le rat 305 est en parfait état, il pèse 225 g., il n'a jamais présenté de trypanosomes, il a gagné 88 g. depuis le début de l'expérience.

Rat 310. — Le rat 310 a été inoculé *24 heures* (25.V.1948), *7 jours* (1.VI.1948), *42 jours* (6.VII.1948), *104 jours* (6.IX.1948) après l'absorption préventive. Il n'a jamais présenté de trypanosomes dans son sang et il a atteint le 8.X.1948, 220 g., ayant gagné 43 g. depuis le 24.V.1948. Au début de février 1949, le rat maigrit ; le 25 mars 1949, il ne pèse plus que 170 g. *Il est sacrifié.* L'autopsie montre les ganglions lymphatiques inguinaux et mésentériques, tout à fait normaux et non parasités. L'examen de la cage thoracique révèle une pneumonie caséeuse très étendue, intéressant les deux poumons. Le lobe inférieur droit est fortement hepatisé, nous y trouvons une cavité pleine de pus. Les témoins du rat 310 (313, 312, 311 et 342) sont morts en 57 jours, 77,

(*) Nous remercions vivement les Services Scientifiques de l'Usine Chimique, Rhône-Poulenc à Vitry-sur-Seine, qui ont préparé le composé utilisé dans notre recherche.

43 et 24 jours. Le rat 310 lui-même fut sacrifié au *trois cent cinquième* jour suivant la première inoculation.

Expérience XVI. — 25 juin 1948. Dans cette expérience, nous avons employé des animaux jeunes, au nombre de quinze. Ce sont les rats 315 à 324 inclus, 327 à 330 inclus et 332. Sauf les rats 327 et 329, du poids respectif de 150 et 145 g., les autres animaux pesaient de 65 à 95 g.

Le traitement préventif est réalisé le 25 juin 1948; les rats reçoivent pour 100 g. : 0,035 o/o (315), 0,038 o/o (317), 0,05 o/o (319), 0,039 o/o (321). Ils sont inoculés en même temps que leurs témoins le 6 juillet 1948, soit *11 jours* après l'absorption médicamenteuse. Les quatre témoins succombent en quarante-deux (316), vingt-trois (318), vingt-deux (320), soixante-dix-sept jours (322) Le 5 avril 1949, les rats traités préventivement sont vivants, mais deux d'entre eux (317, 319) sont restés malingres et chétifs.

Le 7 avril, le rat 319 qui pèse 112 g. *est sacrifié*. L'autopsie montre une rate petite, des organes abdominaux parfaitements nets, pas d'hypertrophie ganglionnaire ; l'examen des ganglions inguinaux, mésentériques, médiastinaux est négatif. Cependant, on passe le sang du cœur et du tissu cérébral à cinq souris.

Le rat 323 qui a, lui aussi, absorbé sa prise médicamenteuse (0,052 o/o) le 25 juin 1948, fut inoculé deux fois, à 6 jours d'intervalle (22 juillet et 28 juillet 1948 , soit *27* et *33* jours après le traitement. Le sang reste négatif et l'animal paraît en bon état jusqu'au 16 novembre 1948, où il est trouvé couché sur le côté gauche, atteint de paraplégie brusquement apparue. On le sacrifie pour autopsie. L'inoculation du sang à deux souris est positive en 16 jours. Les rats témoins (324 et 332) ont succombé en 48 et 45 jours.

Les rats 327 et 329, traités comme les précédents le 25 juin 1948, avec 0 g. 05 o/o sont inoculés le 28 juillet, soit *33 jours* après médication ; ils sont positifs le 9 septembre et meurent le 18 en 62 et 48 jours, en trypanémie dense, sans avoir présenté d'accidents nerveux. Les témoins 328 et-330 sont morts en 48 et 20 jours.

Résumé et conclusions

1° Au cours de ces recherches, les 12 animaux traités préventivement ont absorbé de 0 g. 035 o/o à 0 g. 075 o/o de pénicillinate de lomidine. Neuf rats sur douze traités ont résisté à l'épreuve d'inoculation, faite plus ou moins tardivement après le traitement.

2° Les épreuves de l'état réfractaire des animaux traités préventivement, et pratiquées par injection intrapéritonéale massive de *T. gambiense* (souche Yaoundé), de *11* à *14* jours après l'absorption médicamenteuse, furent toutes négatives (*9* rats). Les épreuves pratiquées du *vingt-septième* au *trente-troisième* jour inclus, ont été positives (rats 323, 327, 329).

3° Deux animaux (305 et 310) parmi les douze traités, ont résisté à quatre épreuves successives, un (300) a résisté à deux épreuves. Nous croyons que dans ces trois exemples, on peut

admettre qu'une immunité d'ordre humoral a suivi la première inoculation, opérée sous prévention chimique ; pour les numéros 305 et 310, elle s'est probablement accentuée aux inoculations ultérieures, ceci est à vérifier.

4° Le 10 avril 1949, le temps d'observation varie pour les animaux survivants entre 278 et 341 jours, comptés à partir de l'inoculation d'épreuve.

5° Les 19 animaux témoins sont morts, leur moyenne de survie fut de 46 jours.

Addendum.

a) Le 7 juin 1949, au moment de la correction des épreuves, les cinq souris inoculées le 7 avril avec sang et cerveau du rat 319, sont vivantes et non infectées.

b) Les rats survivants le 10 avril le sont toujours et indemnes. Au 7 juin 1949, le temps d'observation est donc pour ces animaux de trois cent trente-six ou de trois cent quatre-vingt-dix-neuf jours.

PRÉCISIONS SUR LA VIRULENCE ACTUELLE DE *T. GAMBIENSE* (SOUCHE YAOUNDÉ) POUR LE RAT

Par L. LAUNOY (*)

Du 19 mai 1947 au 14 janvier 1949, inclus, la durée d'évolution totale de l'infection du rat (albinos) par *T. gambiense* (souche Yaoundé) diminue d'une façon sensible et régulière. Pour des animaux qui n'ont été l'objet d'aucune intervention, sauf inoculation intrapéritonéale du parasite, nous avons noté, selon les périodes, une durée totale moyenne de la maladie très différente. Ainsi : du 19 mai 1947 au 5 septembre 1947, la moyenne de survie, pour 19 animaux témoins, est de 69 jours après l'inoculation. Cette durée est à quelques jours près en accord avec les résultats de E. ROUBAUD, G. STEFANOPOULO et Mlle DUVOLON (1944). Parmi ces 19 animaux, les plus longues survies furent de 132 jours (rat 26) et de 116 jours (rat 33) ; la plus petite est de 45 jours (rat 23).

Du 6 décembre 1947 au 23 avril 1948, pour 19 animaux inoculés (expériences IX^a et IX^b, X, XI, XII, XIII), la moyenne de survie de ces témoins fut de 54 jours. La plus longue évolution se prolonge 94 jours (deux cas), la plus petite en compte 31.

(*) Séance du 9 mars 1949.

Pour la période qui s'écoule entre le 4 mai 1948 et le 14 janvier 1949, pour 38 animaux témoins inoculés (expériences X, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII), la moyenne de survie est de 47 jours. Cette moyenne est encore importante, mais elle supporte deux longues maladies, l'une de 128 jours (rat 333), l'autre de 122 jours (rat 331). Ces longues maladies sont compensées par le fait que 8 animaux de cette période succombent rapidement, c'est-à-dire du 17e au 24e jour après l'inoculation (rats 318, 320, 326, 330, 338, 342, 346, 380). Pour 3 autres animaux (rats 328, 349, 355), l'évolution s'achève en 28, 34 et 36 jours. Comme les rats dont nous avons disposé pendant ces deux années proviennent tous du même élevage et que, d'autre part, l'alimentation qu'ils ont reçue était toujours abondante, variée, correctement équilibrée, et comme ces animaux n'ont pas souffert du froid, il apparaît que la virulence de notre parasite pour le rat s'oriente vers une exaltation. Nous ajoutons que la différence du poids des animaux inoculés n'intervient pas dans les cas de mortalité précoce. Dans le tableau ci-dessous, nous avons figuré les fréquences de mortalité observées pour deux groupes de 38 animaux pendant les deux périodes s'étendant la première, du 19 mai 1947 au 23 avril 1948, la seconde, du 4 mai 1948 au 14 janvier 1949. Les fréquences de mortalité observées sont placées à droite et à gauche de la colonne médiane indiquant les décades. Pour chaque décade, nous avons indiqué les fréquences cumulées pour cent. Ce tableau montre nettement la moindre résistance des animaux de la seconde période, comparée

Inoculations pratiquées du 19 mai 1947 au 23 avril 1948		Désignation des intervalles (décades)	Inoculations pratiquées du 4 mai 1948 au 14 janv. 1949	
Fréquences cumulées o/o	Fréquences observées		Fréquences observées	Fréquences cumulées o/o
0	0	5-15	1	2,63
0	0	15-25	8	23,68
10,5	4	25 35	2	28,9
21	4	35-45	9	52,6
44,7	9	45-55	9	76,3
65,8	8	55-65	2	81,3
81,3	6	65-75	2	86,8
86,8	2	75-85	3	94,7
94,7	3	85-95	0	—
—	0	95-105	0	—
—	0	105-115	0	—
97,3	1	115-125	1	97,3
100	1	125-135	1	100
	38		38	

à ceux de la première. Il est vrai que le temps d'observation pour la seconde période est de 8 mois et 1/2 environ, contre 11 mois pour la seconde période. Les éléments de comparaison ne sont pas tout à fait identiques. La différence qui existe nous paraît assez négligeable, ce qui compte, ce sont les effectifs, ils sont les mêmes dans les deux cas.

Les nombreux passages (16 passages sur souris, entrecoupés de 4 passages sur rat, pratiqués du 14 mars 1947 au 26 mars 1948) sont probablement à la base de cette relative exaltation de virulence. Cependant, nous pensons aussi que celle-ci peut dériver d'une expérience, d'ailleurs de courte durée, du passage de notre souche sur ratons. Rappelons à ce sujet, que J. H. SANDGROUND (1947) (1) a provoqué une augmentation considérable de virulence de la souche « Nzale » de *T. gambiense*, provenant du Congo belge, par son passage sur ratons. Ainsi, la durée de survie qui, d'après une moyenne établie sur 31 rats était de 166 jours et de 196 jours pour 60 autres, avec des cas de survie de 15 mois après inoculation, devint après passage sur ratons, inférieure à 7 jours. L'exaltation de la virulence d'un parasite microbien par passage sur des animaux jeunes, est connue depuis longtemps ; nous-même avec Mlle MARIE PRIEUR, avons exalté la virulence d'une souche de *T. congolense* par passage sur jeunes chats (*Bul. Soc. Pathol. exot.*, 1932). Toutefois, dans notre cas, la virulence exaltée restait limitée aux chatons qui, au lieu de faire une maladie chronique, succombaient rapidement après inoculation. La virulence exaltée ne se manifestait pas sur les chats adultes. Rappelons aussi les anciennes expériences de E. SERGENT et A. DEGUILLAUME, sur l'exaltation de *T. berberum* par passages répétés sur cobayes (2).

Actuellement, nos expériences sur ratons (du poids de 23 g. minimum à 43 g. maximum), avec *T. gambiense*, ont comporté 5 passages. Chez ces animaux, la moyenne d'évolution totale fut de 46 jours. La caractéristique de cette expérience fut, au moins à son début, la rapidité de l'invasion sanguine. Ainsi, les rats 174 et 175 (28 mars 1948) inoculés avec la souche conservée sur souris, présentent un sang positif au *12*e jour. Pour les rats 176 et 177 (19 avril 1948) 178 et 179 (23 avril 1948), l'invasion sanguine est acquise en *4* jours. La rapidité d'invasion du milieu sanguin s'est arrêtée à ce 3e passage ; elle se manifeste en effet seulement le 18e jour pour le rat 181 (7 mai 1948, passage de 179), le 11e jour pour le rat 180 (8 juin 1948, passage du rat 181), le 12e jour pour le rat 184 (22 juillet 1948). Le manque de petits animaux nous fait abandonner l'expérience.

La souche *T. gambiense*, provenant du rat 179, transmise à la

souris le 1er juin 1948, est suivie jusqu'à ce jour (28 février 1949, 11e passage) de façon ininterrompue. Les expériences faites avec cette souche (la quantité de parasites inoculés par voie péritonéale, à des rats de 100 à 150 g., variant de 15 à 20 millions environ à 800.000 environ), nous ont montré que l'invasion sanguine, dans la très grande majorité des cas, *est effective le 3e jour après l'inoculation et même à la fin du 1er jour. Cette première invasion est de courte durée (2 à 3 jours), elle est suivie pendant la quinzaine ultérieure, de la disparition sanguine des parasites : mais l'inoculation du sang des animaux ainsi apparemment et spontanément blanchis à des souris, est positive.*

L'observation continue des animaux infectés montre, comme on le sait, une série de rechutes et de trypanolyses ; les animaux succombent habituellement en septicémie dense.

Dans les lignes suivantes, nous détaillons les résultats ci-dessus schématisés, se rapportant à l'infection première et à la première trypanolyse.

Au cours des expériences XVIIIb, XIX, XXI, XXII et XXIII, poursuivies du 17 septembre 1948 au 14 janvier 1949, 24 animaux furent inoculés par voie péritonéale avec la souche rat 179 et avec les densités variables de parasites, indiquées ci-dessus ; dans ces limites, le taux variable d'unités parasites inoculées, ne nous a pas paru influencer sensiblement la rapidité de l'invasion sanguine.

Sur les 24 animaux inoculés, 1 animal était positif dans les 24 heures (378), un autre le 2e jour (377) ; 20 le sont le 3e jour ; un le 4e jour ; le dernier n'a pas été examiné à temps. Dans 12 cas, le sang fut du 8e au 11e jour après infection, inoculé à des souris ; le sang s'était spontanément débarrassé des parasites de première invasion, et cependant, il fut dans ces 12 cas, infectant pour la souris. Dans ce cas, l'infection aux souris était positive du 20e au 40e jour après inoculation ; la quantité de sang inoculée par voie péritonéale, était inférieure à 0,01 cm^3.

Quel est le temps habituel d'incubation de *T. gambiense* (Yaoundé) chez le rat blanc ?

Dans les expériences de STEFANOPOULO, le temps d'incubation chez le rat, est compris entre 4 et 45 jours. Nous-même avons donné (1947) les chiffres suivants : 8 à 50.

Cependant, depuis plusieurs mois et déjà avant l'emploi de la souche rat 179, nous avions observé une invasion sanguine précoce dans un certain nombre de cas. Par exemple, le 4 mai 1948, le rat 302 (passage du raton 174) est positif en 3 jours, le rat 303 également. Dans l'expérience XX, qui comporte 9 animaux (passage du sang d'un jeune rat n° 73) 4 d'entre eux (nos 365, 367, 368, 369) sont positifs en 3 jours. Sur les 5 autres, 3 sont positifs

en 67 (362), 12 (365), 29 (370) jours ; les 2 autres animaux (364 et 366) avaient été traités avant apparition de parasites le 10e jour qui a suivi l'inoculation.

Le passage sur ratons a-t-il fixé le caractère envahissant du parasite ou bien nous trouvons-nous en présence d'une manifestation cyclique, temporaire ? La suite de nos observations nous le dira ; il nous a paru intéressant de situer à leur date, les faits rapportés dans cette note.

Conclusion. — La souche de *T. gambiense* dont nous disposons actuellement, injectée par voie péritonéale, au rat blanc, au taux de 1 à 20 millions de corps microbiens, envahit rapidement (1 à 3 jours) le système circulatoire de l'hôte. La présence visible des parasites est brève, elle est suivie de trypanolyse ; le sang paraît blanchi, mais cependant, il est infectant à dose infime, pour la souris. Ce pouvoir infectieux précoce du sang est d'ailleurs évident, *même dans le cas où la période dite d'incubation* (au sens clinique du mot) *se prolonge anormalement* (rats 362-366). Ajoutons que, pour la première fois, nous avons noté avec le rat 356 (animal témoin), 1 cas de paraplégie apparu 36 jours après l'infection (expérience XIX du 12 octobre 1948).

Enfin, l'injection massive, par voie péritonéale (de 500.000 à 2 millions de parasites) à des souris, est également suivie, rapidement (dans les 48 heures *au plus tard*), de l'invasion sanguine et même de la mort en septicémie dense, de certains de ces animaux dans les 7 jours qui suivent (*Exp. XXIV, mort de 6 animaux sur 15, du 24 février 1949 au 3 mars 1949. Exp. XXV, du 8 mars 1949,* septicémie en 24 heures de 7 animaux sur 9).

Bibliographie

(1) Sandground (J. H.). — *Ann. of Trop. Med. and Parasit.*, 1947, vol. XLI, nos 3-4, p 293.
(2) Sergent (E.) et Deguillaume (A.). — *Arch Inst. Pasteur* Tunis, 1922, p. 469.

Discussion.

M. Stefanopoulo. — Depuis que M. Roubaud m'a confié la souche de *T. gambiense* — « Yaoundé » — dont vient de nous entretenir M. Launoy, je n'ai pas cessé d'étudier son comportement vis-à-vis des divers animaux de laboratoire. Avec M. Roubaud et nos collaborateurs, j'ai eu déjà l'occasion de parler ici même des

propriétés neurotropes que cette souche manifestait vis-à-vis des petits rongeurs (v. ce *Bulletin*, 1943, **36**, 43 ; 1944, **37**, 292 ; 1945, **38**, 271).

En ce qui concerne le rat blanc, il est intéressant de noter que, comme M. LAUNOY l'a déjà rapporté, les manifestations neurotropes de la souche « Yaoundé » semblent avoir diminué de beaucoup. Ainsi, alors qu'en 1944, sur 12 rats inoculés par voie intrapéritonéale, nous avions noté 5 cas de paralysies mortelles avec lésions encéphalomyélitiques très prononcées et présence de trypanosomes en grand nombre, dans la masse même du cerveau, par contre, en 1948, sur 10 rats, je n'ai constaté aucune paralysie. Toutefois la durée moyenne de la maladie, en 1944, était de 60 jours, avec un minimum de 31 et un maximum de 82 jours; quant aux paralysies, celles-ci n'étaient constatées que chez des animaux inoculés depuis 2 à 3 mois. En 1948, la durée moyenne de la maladie a été de 55 jours avec un minimum de 22 jours et un maximum de 83 jours.

Grâce à l'obligeance du Professeur DUBOIS, d'Anvers, et de nos collègues CECCALDI et PELLISSIER de l'Institut Pasteur de Brazzaville, j'ai pu étudier comparativement, en collaboration soit avec NODENOT soit avec TRINQUIER, le comportement de 3 autres souches de *T. gambiense*, toutes les 3 isolées en 1946.

Voici comment ces souches, isolées, en somme, depuis peu se comportent à l'heure actuelle vis-à-vis du rat blanc, adulte, inoculé par voie intrapéritonéale :

1° *Souche « Mangaë »*, isolée du liquide céphalo-rachidien d'un malade du Congo Belge. Sur 7 rats, nous avons observé 2 morts avec paralysie le 89e et le 132e jour de l'inoculation. La durée moyenne de la maladie, pour cette souche, était de 111 jours avec un minimum de 31 jours et un maximum de 151 jours.

2° *Souche « Brazzaville »*, isolée à l'Institut Pasteur de l'A. E. F. chez un indigène en période lymphatico-sanguine. Sur 9 rats inoculés, 3 meurent le 76e, 79e et 116e jour, le dernier avec des symptômes paralytiques. Les 6 autres sont encore vivants ; parmi ceux-ci, 2 sont inoculés depuis 231 et 415 jours.

3° *Souche « Maloufouka »*, provenant également de l'Institut Pasteur de Brazzaville et isolée chez un indigène en période lymphatico-sanguine. Sur 10 rats inoculés, 3 meurent avec paralysies le 135e, 155e et 386e jour de l'inoculation. Fait significatif, chez l'un d'eux, nous n'avons pu constater, à l'état frais, de trypanosomes que dans le cerveau seulement. Parmi les 7 autres vivants, se trouvent 3 animaux inoculés, l'un depuis 216 jours et les 2 autres depuis 292 jours.

Faisons remarquer que tous ces animaux étaient inoculés avec du

sang trypanosomé provenant soit d'autres rats, soit de cobayes, soit de souris.

Dans l'ensemble, pour ces 3 nouvelles souches, la durée moyenne de la maladie est beaucoup plus longue que celle de la souche « Yaoundé » à l'heure actuelle. En outre, les phénomènes paralytiques ont été observés uniquement avec les nouvelles souches après un délai dépassant 2 à 4 mois après l'inoculation et même dans un cas, un an après (souche « Maloufouka »).

On peut donc conclure que ces 3 nouvelles souches manifestent un degré de neurotropisme vis-à-vis du rat et qu'il faut un certain délai pour que les phénomènes paralytiques puissent faire leur apparition.

Une diminution de la durée moyenne de la maladie expérimentale (au-dessous de 2 mois), semble amener aussi une diminution du pourcentage des formes paralytiques. Comme M. Launoy vient de le dire, cette diminution de la durée moyenne de la maladie expérimentale peut être obtenue par passages successifs chez des rats jeunes. J'avais noté ici même avec Caubet (v. ce *Bulletin*, 1944, **37**, 292) un fait analogue, observé chez la souris avec la souche « Yaoundé ». Là aussi les paralysies étaient devenues rares. Mais ces changements ne semblent pas pouvoir être considérés comme définitifs.

L'entretien des souches « lentes » présente évidemment des inconvénients, mais aussi quelques avantages. En effet, il me semble intéressant de pouvoir faire par exemple des essais chimiothérapiques chez des animaux inoculés avec de telles souches au moyen desquels on peut reproduire des formes nerveuses de la maladie expérimentale. On peut ainsi étudier l'action des divers produits sur les paralysies déjà instituées. D'un travail que j'ai eu l'honneur de présenter ici même, en 1947, avec Fribourg-Blanc, il ressortait que la souche « Yaoundé » de M. Roubaud était visible aux trypanocides classiques comme par exemple le tryparsamide, le moranyl, l'orsanine et que des souris paralysées pouvaient guérir parfaitement à condition d'employer les doses convenables du produit.

RÉSULTATS ELOIGNÉS DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DU SOMMEIL A LA PÉRIODE LYMPHATICO-SANGUINE PAR LA PENTAMIDINE INJECTÉE PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Par J. CECCALDI, A. PELLISSIER, H. ARNOULT (*)

(Deuxième note).

Malades traités par cinq injections dose max. 2 mg./kg. et plafond de 100 mg. en une injection.

Les 22 malades dont nous donnons les résultats ont été traités pour la plupart en 1946 et en partie début 1947. Les modalités de la médication ont été les suivantes : Traitement d'une durée de 5 jours seulement à raison d'une injection de Pentamidine par voie intraveineuse chaque jour aux doses suivantes : 1er jour, 1 mg. 5/kg., 2e jour 1 mg. 75/kg, 3e, 4e et 5e jour 2 mg./kg. sans que la dose totale de 100 mg. en une seule injection soit dépassée le poids du malade fut-il supérieur à 50 kg.

Nous avons utilisé ainsi pour une cure complète 170 mg. chez le plus jeune de nos malades (F. 4.580) d'un poids de 18 kg. 300 et 440 mg. dans le cas du malade (F. 4.563) qui pesait 60 kg. 200.

Après ce traitement, des contrôles ganglionnaires et sanguins ont été pratiqués le plus souvent possible avant le 1er contrôle avec ponction lombaire qui se situe généralement de 1 à 2 mois après la fin de la médication. Ce contrôle fut cependant pratiqué 2 jours après dans un cas et seulement 5 mois après dans un autre.

Les abréviations adoptées dans la rédaction des observations que nous résumons sont celles déjà notées dans notre précédente communication.

F. 4.509 : P. M.

Obs. N'Gay... F. 4.519, H. 20 ans, dépistage 8-6-46 : 51 kg. 500, Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 2-0,22-OT.
Traitement du 13-6-1946 au 17-6-1946
Contrôle après traitement : 18 et 26-6 ainsi que 3 et 10-7-46, Sg = OT.
17-7-46 : 3/C = OT, Pst = OT, Hem. = OT.
14-8-46 : 55 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3 0,20-OT.

(*) Séance du 13 avril 1949.

Nouveau contrôle 27-1-47 : Sg = OT. G = O, L C -R. = 32-0,20-OT.
Est alors traité par la tryparsamide seule du 3-2 au 5-5-47 et le contrôle de fin de traitement donne :
12-5-47 : 56 kg. 250, Sg = OT, G = O, L. C.-R, = 3-0,25-OT.
Délai après lequel l'évolution est constatée 7 mois 10 jours.

Gol... F. 4.522, H. 35 ans, dépistage 8-6-46 : 46 kg. 550, Gl = OT, Sg = + T, L. C.-R. = 2-0,18-OT
Traitement du 13-6 au 17-6-1946 : les contrôles sanguins faits entre les 18-6 et 17-7 donnent : 3/C = OT, G = OT, Pst = OT, Hem = OT.
Le contrôle complet après traitement 12-8-46 : 47 kg. 700, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.
Dernier contrôle 25-2-49 : 47 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0 22-OT.
Délai d'observation : 2 ans 8 mois 8 jours.

Amb. Ib... F. 4.523, H. 30 ans, dépistage 5 juin 1946 : 56 kg. 050, Gl = + T, Sg = OT, L. C -R. = 4-0,20-OT.
Traitement du 13-6 au 17-6-1946.
Contrôles sanguins ; Pst Hem entre les 18-6 et 24-7-46 = OT.
Le contrôle après traitement 4-8-46 : 57 kg. 350, 3,C = OT, G = O L. C.-R. = 4-0,22-OT.
Dernier contrôle le 25-2-49 : 60 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Benjoin : 000.002.222.000.000.0,
Délai d'observation : 2 ans 8 mois 8 jours.

F. 4.523-4.524 P. M.

NGamb... F. 4.529. F. 13 ans, dépistage 22-6 : 32 kg., Gl = + T, G = O, L. C -R. = 1-0,22-OT.
Traitement du 24-6 au 28-6-1946.
Contrôle après traitement 19-8-46 : 35 kg. 300, Sg = OT, L C.-R. = 1-0,18-OT.
Dernier contrôle 19-11-48 : 48 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT
Délai d'observation : 2 ans 4 mois 21 jours.

Malong... F. 4.534, G. 13 ans, dépistage 10-7-46 : 27 kg. 300, Gl = + T, Sg = OT, Pst = OT, L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Traitement du 12-7 au 16-7-1946.
Contrôle après traitement 16-8 : Poids = 26 kg. 200, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.
Délai d'observation : 2 ans 6 mois 5 jours.

Londz... F, 4.544. F. 9 ans, dépistage 1er août 1946 : Poids 25 kg. 500, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Traitement du 2-8 au 6-8-1946.
Le contrôle complet de fin de traitement 30-8-46 : 25 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.
Dernier contrôle 5-2-49 : 35 kg. 300, Sg = OT, Pst = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.
Délai d'observation : 2 ans 6 mois.

N'Toun... F. 4.546. G. 14 ans, dépistage 5-8-46 : 29 kg. 500, Gl = + T, Sg = + T, L. C.-R. = 5-0,22-OT.
Traitement du 8-8 au 12-8-46.

Contrôle de fin de traitement les 13, 19, 24, 26-8 et 2-9-46 : 3/C = OT, G = O.

9-9-46 : 32 kg. 150, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 52-0,35-OT.

Est alors traité par tryparsamide seule à doses normales du 13-9 au 6-12-46 et le contrôle qui suit donne :

13-12-46 34 kg. 650, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Dernier contrôle le 30-12-48 : 44 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Les bons résultats dus à la tryparsamide se maintiennent ainsi depuis 2 ans et 17 jours.

L'évolution avait été surprise dès le premier contrôle du L. C.-R c'est-à-dire 28 jours après la fin de la cure.

Lok... F. 4.547. F. 27 ans, dépistage 20-8-46 : 48 kg. 550, Gl = + T, Sg = + T, L. C.-R. = 2-0,18-OT.

Traitement du 22-8 au 26-8-48.

Contrôle de fin de traitement 27-9-46 : 47 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R, = 1-0,18-OT.

Dernier contrôle 22-12-48 : Sg = OT, L. C.-R. = 2-0,15-OT.

Délai d'observation : 2 ans 3 mois 26 jours.

Mound... F. 4.552. F. 38 ans, dépistage le 7-9-46 : 35 kg. 800, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Traitement du 10-9 au 14-9-46.

Contrôle de fin de traitement 4-10-46 : 37 kg. 500, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,35-OT (le L. C.-R. contenait du sang).

Dernier contrôle 19-7-48 : 37 kg. 400, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Délai d'observation 1 an 10 mois et 5 jours.

Malou F... F. 4.563. H. 38 ans, dépistage 12-10-46 : 60 kg. 200, Gl = + T Sg = + T, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Traitement du 14-10 au 18-10-46.

Contrôle après traitement 9-12-46 : (o kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Dernier contrôle 31-12-48 : 62 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,18-OT.

Délai d'observation : 2 ans 2 mois 13 jours.

Sabou... F. 4.564. F. 39 ans, dépistage 15-10-46 : 56 kg. 500, Gl = + T, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Traitement du 17-10 ou 21-10-46.

1er contrôle en fin de traitement 15-11-46 : 53 kg. 900. Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Dernier contrôle 19-10-48 : 54 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Délai d'observation : 2 ans.

Otsa... F. 4.565. H. 26 ans, dépistage 15-10-46 : 50 kg. 300, Gl = + T, Sg = + T, G = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.

Traitement du 17-10 au 21-10-46.

1er contrôle de fin de traitement 8-11-46 : 48 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,20-OT.

Dernier contrôle 14-6-48 : 52 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

Délai d'observation : 1 an 7 mois 23 jours.

ESSAMB... F. 4.569. H. 23 ans, dépistage 18-10-46 : 50 kg. 800, Gl = + T, G = O, L C.-R. = 2-0,22-OT.

Traitement du 22-10 au 28-10-46.

1er contrôle de fin de traitement 8-11-46 : 50 kg., Sg. = OT, L. C.-R. = 5-0,22-OT.

Nouveaux contrôles 20-1-47 : 51 kg. 500, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,25-OT.

5-5-47 : 54 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,22-OT.

26-1-48 : 49 kg. 400 Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 90-0,22-OT.

Est alors traité à la tryparsamide à doses normales du 2-2-48 au 26-4-48.

1er contrôle à la fin de la médication 3-5-48 : 49 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 3-1-49 : 48 kg. 750, Sg = OT. G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Les bons résultats du traitement à la tryparsamide se maintiennent depuis 8 mois.

Délai après lequel l'évolution a été constatée : 15 mois.

ZOUAR... F. 4.574. H. 14 ans, dépistage 25-10-46 : 31 kg. 300, Gl = + T, Sg = OT, G = O. L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Traitement du 29-10 au 3-11-46.

1er contrôle de fin de traitement 6-12-46 : 31 kg. 200, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,25-OT.

Dernier contrôle 24-12-48 : 42 kg. 150, Sg = OT, G = O, Pst = OT, L. C.-R. 0-0,02-OT.

Benjoin : 000.000.210.000.000 0.

Délai d'observation : 2 ans 1 mois et 21 jours.

N'KOUS... F. 4.578. F. 26 ans, dépistage 28-10-46 : 41 kg. 800, Gl = + T, Sg = + T, L. C.-R. = 5-0,20-OT.

Traitement du 31-10 au 4-11-46.

1er contrôle 8-15-22-11-46 : Sg = OT, G = O.

23-12-46 : 42 kg. 850, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 21-0,30-OT.

Est alors traité à la tryparsamide à doses normales du 30-12-46 au 17-3-47, contrôle du 24-3-47 = 42 kg. 300, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,25-OT.

Nouveau contrôle le 5-9-47 : 43 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 23-0,35-OT.

L'évolution se poursuivant la malade est traitée par moranyl + tryparsamide — le contrôle de fin de traitement est satisfaisant mais elle n'est pas revue.

Délai après lequel l'évolution a été constatée : 1 mois et 19 jours.

MOUND... F. 4.580. F. 9 ans, dépistage 24-10-46 : 20 kg. 200, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,10-OT.

Traitement du 31-10-46 au 4-11-46.

1er contrôle 8-15 novembre 1946 = Sg = O.

20-11-46 : 19 kg. 700, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,25-OT.

21-4-47 : 20 kg. 900, Sg. = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,25-OT.

Nouveau contrôle le 12-9-47 : 22 kg. 300, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 20-0,35-OT.

Le malade est alors traité par la tryparsamide seule du 19-9-47 au 5-12-47 et l'on obtient en fin de traitement 12-12-47 : 22 kg. 100, Sg = OT, G = O, L.-C.-R. = 1-0.25-OT.

La malade n'est plus revue.

Délai après lequel l'évolution a été constatée : 10 mois et 8 jours.

Mim... F. 4.582. F. 7 ans, dépistage 29-10-46 : 18 kg. 300, Gl = + T, Sh = OT, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

Traitement du 31-10-46 au 4-11-46

1er contrôle de fin de traitement 23-12-46 : 18 kg. 200, Sg = OT, G = O, L.-C.-R. = 4-0,20-OT.

Dernier contrôle 24-12-48 : 21 kg. 700, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Délai d'observation : 2 ans 1 mois et 20 jours.

M'Fou... F. 4.586. F. 10 ans, dépistage 4-11-46 32 kg. 400, Gl = + T, Sg = OT. G = O, L. C.-R. = 4-0,20-OT.

Traitement du 7-11 au 11-11-1946.

1er contrôle 20-1-47, Sg = OT, G = O, L C.-R. = 7-0,25-OT.

Dernier contrôle 24-12-48 : 42 kg. 100, Sg = OT, Pst OT, G = O, L. C -R. = 3-0,20-OT.

Benjoin : 000.000.100.000.000.0.

Délai d'observation : 2 ans 1 mois et 13 jours.

M. Biet... F. 4.664. F. 27 ans, dépistage le 15-4-47 : 46 kg., Gl = OT, Sg = + T, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Traitement du 21-4 au 25-4-47.

1er contrôle 30-1-47 : 3/C = OT, G = O. L. C.-R. = 0-0,22 = OT.

Dernier contrôle 7-1-49 : 48 kg. 300, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Délai d'observation : 1 an 8 mois et 13 jours.

Miamon... F. 4.715. F. 28 ans, dépistage le 7-8-47 : 57 kg. 400, Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Traitement du 8-8 au 12-8-47.

1er contrôle après traitement 19-9-47 : 58 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Dernier contrôle 17-12-48 : 59 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20 OT.

Benjoin : 000.001.000.000.000.0.

Délai d'observation : 1 an 4 mois et 5 jours.

Elion... F. 4.719. F. 14 ans, dépistage le 18-8-46 : 33 kg., Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 0-0,25-OT.

Traitement du 19-8 au 23-8-47.

1er contrôle après traitement 25-8-47 : 32 kg. 700, 3/C = OT, L. C.-R. = 1-0.20-OT.

Dernier contrôle 7-1-49 : 38 kg., 3/C = OT. G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Délai d'observation : 1 an 4 mois et 14 jours.

Somb... Ong... F. 4.746. F. 19 ans, dépistage le 7-10-47 : 52 kg. 400, Gl + OT, Sg = OT, L. C.-R. = 4-0,25-OT.

Benjoin : 000.002.200.000.000.0 ; B.-W., L. C.-R. = négatif.

Traitement du 10-10 au 14-10-47.

Contrôle le 17-10-47 : 51 kg., 3/C = OT, G = O, GE = OT.

Le 1er contrôle avec ponction lombaire intervient seulement 5 mois après alors que la malade est au 3e mois de sa grossesse et donne 19-3-48 : 56 kg. 700, 3/C = OT, GE = O, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Contrôles ultérieurs :

19-7-48 : 50 kg. 600, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,28-OT.

26-11-48 : 49 kg. 950, 3/C = OT, L. C.-R. = 1-0,40-OT.

Avortement dans l'intervalle.

La malade est conservée sous contrôle médical à dessein, nouvel examen, le 7-1-49 : 48 kg. 900, amenorrhée depuis 2 mois environ, fatigue générale et asthénie, céphalée 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0.40-OT.
Benjoin : 222.222.222.210.000.0 ; B.-W., L. C.-R. = négatif.
Délai après lequel l'évolution est constatée : 13 mois 12 jours, la maladie disparaît.

Parmi ces malades, 11 ont été suivis pendant 2 ans au moins et 5 pendant plus de 16 mois ; le délai d'observation le plus long étant de 2 ans 8 mois et 8 jours (F. 4.522) et le plus réduit de 1 an 4 mois 4 jours (F. 4.719).

Les contrôles pratiqués n'ont pas permis de déceler de trypanosomes dans la lymphe ou le sang périphérique et ont montré un L. C.-R. en équilibre.

Il s'avère ainsi que chez nos 16 malades et dans les limites de notre observation, la médication instituée est un succès.

Par contre, chez 6 autres malades, le L. C.-R. s'est montré altéré après des délais extrêmes de 28 jours (F. 4.546) et de 15 mois (F. 4.569) : la preuve de leur évolution malgré le traitement est ainsi faite.

Cette évolution se traduit par de l'hyperalbuminose et de l'hyperlymphocytose chez trois d'entr'eux (F. 4.546-4.578-4.580). Chez deux autres (malades F. 4.509 et 4.569) il est noté une dissociation au niveau du L. C.-R. le nombre des cellules ayant augmenté alors que l'albuminorachie restait normale.

Bien que ces 2 constatations se situent respectivement 7 mois 10 jours et 15 mois après la fin de la médication il semble que l'évolution ait été surprise à ses débuts, au moment d'une poussée au niveau des méninges dont l'hyperlymphocytose du L. C.-R. ne fait que traduire l'irritation.

Cette interprétation semble d'ailleurs être confirmée dans l'immédiat par les heureux résultats de la médication à la tryparsamide.

Le 6e malade chez lequel notre traitement n'a pu empêcher la marche de l'affection présente une dissociation albumino-cytologique surprise 13 mois et 12 jours après la fin de la médication et son passage en période nerveuse s'affirme après un repos de 2 mois accordé à dessein.

En effet à la faveur du nouveau contrôle intervenu à cette époque le benjoin colloïdal pratiqué avec le L. C.-R. montre une floculation manifeste des 11 premiers tubes comme il est généralement observé dans la méningo-encéphalite trypanosomique.

Cette réaction témoigne des altérations nerveuses chez notre malade d'autant que le benjoin était normal au dépistage et que les réactions de B.-W. pratiquées aux mêmes époques sur le sang et le L. C.-R. se sont avérées négatives.

Notons enfin, en faveur de cette évolution, les symptômes accusés par l'intéressée au moment de son dernier contrôle en particulier : amenorrhée, fatigue et asthénie marquées, céphalée.

Signalons aussi que chez ces malades dont nous avons surpris l'évolution les examens habituels de contrôle sanguin 3/C et G. E. n'ont pas permis de déceler de trypanosomes.

Compte tenu de nos délais d'observations, il résulte par conséquent que sur nos 22 malades 6 ont passé en période nerveuse.

Conclusions

Nous avons traité par la pentamidine intraveineuse, en 5 jours seulement, à raison d'une injection par jour aux doses de 1 mg. 5/kg. le 1er jour, 1 mg. 75/kg. le 2e et 2 mg./kg. les 3e, 4e et 5e jours avec plafond de 100 mg. pour une seule injection, 22 malades atteints de maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine.

6 d'entr'eux ont passé en période nerveuse ce qui donne un pourcentage d'échecs de 27,27 o/o.

Institut Pasteur de Brazzaville.
(Afrique Equatoriale Française).

Discussion.

M. J. Schneider. — La voie intraveineuse employée par les auteurs est actuellement abandonnée en raison de la fréquence relative des incidents observés avec cette voie d'introduction. Les doses employées par les auteurs sont très inférieures aux doses employées habituellement par voie intramusculaire : séries de 8 à 10 injections de 3 à 4 mg. par kilogramme chacune. Ce fait explique à notre avis, la forte proportion de passages en 2e période observés par les auteurs, alors que pour les statistiques du S. G. H. M. P. d'A. O. F. par exemple, le nombre de passages en 2e période chez les malades traités par voie intramusculaire, selon la posologie donnée ci-dessus, n'atteint pas 8 o/o.

PRÉSENCE DE *PLASMODIUM OVALE* A BEYROUTH (LIBAN)

Par G. BROUNST (*)

Plusieurs auteurs ont décrit des cas de paludisme causés par un *Plasmodium* particulier, appelé *Plasmodium ovale* par STEPHENS (1-2), mais il s'agit de cas isolés, extrêmement rares, se rencontrant surtout en Afrique. Quelques cas isolés ont été également vus en Grèce (3), en Palestine (4), en Chine, en Arménie (5) et en Amérique du Sud (6).

Nous croyons utile de rapporter un cas de paludisme à *Plasmodium ovale* qui, à notre connaissance, est le premier cas rencontré au Liban.

Notre séjour prolongé (7 ans) comme chef de laboratoire du Sandjak d'Alexandrette nous a permis de faire une recherche approfondie sur la question. Nous avons vu quotidiennement de très nombreux cas de paludisme et nous n'avions jamais pu jusqu'à présent, déceler un seul cas de *P. ovale*. Notre expérience de différentes espèces de *Plasmodium* nous a permis d'identifier ces derniers temps un cas à Beyrouth en 1945 chez un enfant.

Plusieurs cas de paludisme à *P. ovale* ont été décrits, cas auxquels nous n'avions pas attaché d'importance, jusqu'à ce que nous ayons eu nous-même l'occasion de déceler cette espèce, bien différente des autres et dont nous résumerons les caractères différentiels.

Je crois que c'est la rareté des cas à *P. ovale* qui cause le doute que l'on éprouve quant à l'existence de cette espèce : tant qu'on ne l'a pas observé soi-même, on demeure sceptique.

Au point de vue clinique, le paludisme à *P. ovale* est extrêmement bénin ; tout le monde est d'accord sur ce point. Nous donnons ci-après l'observation de la malade que nous devons à M. le Médecin, Capitaine HOWARD :

Enfant RAFIG BITTAR, fille du matelot matricule n° 2.123.

Le 13/4/1945 à l'examen, l'enfant présente un mauvais état général, amaigrissement, anémie, gros foie, splénomégalie. Cœur et poumons normaux. La prise de sang pratiquée le jour même révèle la présence de nombreux schizontes de *Plasmodium ovale*.

Un traitement antipaludique est immédiatement institué.

14/4/45 : 37°7 quinine 1 g.
15/4/45 : 37° quinine 1 g.
16/4/45 : 37° quinine 1 g.

(*) Séance du 13 avril 1949.

La malade reçoit un comprimé de quinacrine pendant les 5 jours suivants. Revue le 23 avril, elle est complètement apyrétique et son état général est nettement amélioré.

On sait la difficulté d'identification du parasite, en goutte épaisse, mais *P. ovale* est cependant assez caractéristique pour que son identification se fasse sans hésitation, car il est ovale et contient toujours des granulations, même par ce procédé.

Voici la technique que nous employons pour prélever le sang et colorer en goutte épaisse ; elle est simple et donne de très bons résultats. On fait une piqûre au doigt du malade et on prélève le sang en appuyant légèrement la lame sur le doigt et non en étalant la goutte d'un mouvement circulaire. On sèche sans bouger, ni toucher. On dépose plusieurs gouttes sur la même lame, on sèche pendant 1/4 d'heure ou 1/2 heure. On colore au Giemsa ou au Triboudeau dilué à l'eau distillée (5 cm³ d'eau distillée + X gouttes de Giemsa). Il faut procéder très soigneusement au lavage des frottis à l'eau courante afin de conserver la goutte épaisse. La coloration montre la complète disparition des globules rouges ; on ne voit plus que des globules blancs et les parasites du sang périphérique (hématozoaires, filaires, spirochètes) se détachant sur un fond clair. Les parasites sont ovales.

Nous ajouterons à titre de renseignement, que les hématozoaires les plus répandus au Levant sont *Plasmodium vivax* au Liban et en Syrie, puis *Pl. falciparum* et assez rarement *P. malariæ*, qui devient plus fréquent à mesure qu'on remonte au nord de la Syrie vers la frontière turque.

Les caractères particuliers de *P. ovale* sont :

1° existence presque constante et abondante de grains de Schüffner même au stade schizonte jeune alors sous forme de petits anneaux à noyau rouge assez gros.

2° grains de Schüffner moins gros et moins foncés qu'avec les autres *Plasmodium*.

3° pluriparasitisme fréquent.

4° forme ovale caractéristique de l'hématie aux stades schizogoniques avancés, avec hypertrophie et décoloration de l'hématie qui est parfois déchiquetée sur les bords

5° rosace à nombre restreint de mérozoïtes (8 au maximum), pigment moins gros et moins foncé que dans le *Pl. vivax*.

6° les gamètes de *Pl. ovale* se trouvent toujours dans une hématie ovalisée.

En ce qui nous concerne, nous considérons l'aspect en goutte épaisse comme très typique. On voit des schizontes volumineux, avec granulations de Schüffner, contrairement à ce qui se passe avec les autres parasites. Quand les granulations sont nombreuses, les contours des hématies restent visibles, malgré la perte de l'hémoglobine.

Ajoutons que l'école italienne (1935) avait tendance à considérer le *Pl. ovale* comme un *Pl. vivax* modifié par passages répétés sur l'homme ou par la chronicité de l'infection. Notre observation ne semble pas confirmer cette façon de voir.

Au point de vue clinique, l'infection à *P. ovale* est bénigne, les accès sont moins sévères que dans les autres formes de paludisme. *P. ovale* provoque une fièvre tierce. Il est très sensible aux médicaments habituels du paludisme.

Nous signalons le premier cas de *P. ovale* au Liban avec son observation clinique. Nous rappelons quelques caractères différentiels de cet hématozoaire en insistant sur la technique de la goutte épaisse qui doit se faire par apposition.

(Travail du Laboratoire des Cliniques de la Faculté Française de Médecine. Beyrouth).

Bibliographie

1. Stephens. — Un nouveau parasite de la malaria chez l'homme. *Trop. Med. and Parasit.*, 1922, **16**, pp. 383-386.
2. Stephens et Owen. — *Plasmodium ovale. Ann. trop. Med. ana Para.*, 1927, **21**, pp. 293.
3. Papafigou. — Présentation d'un frottis d'un cas de *Plasmodium ovale. Soc. Med. Athènes*, fév. 1939.
4. Schieber. — The presence of *Plasmodium ovale* en Palestine. *Herg. Jérusalem*, 1939, **16**, pp. 122-125.
5. Matevosian. — Présence du *Plasmodium ovale* Stephens en Arménie. *Maladies parasitaires et parasites*, Moscou, 1940, **9**, pp. 291-294.
6. Mendy. — *Plasmodium ovale* et relation du premier cas observé au Vénézuela Publication de la Division de la malariologie.

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES HÉPATIQUES AU COURS DU PALUDISME

Étude systématique au cours du paludisme d'inoculation.

Par J. SCHNEIDER et L. HARTMAN (*)

Les manifestations cliniques de l'atteinte hépatique au cours du paludisme sont connues de longue date.

Dans notre Centre de l'hôpital Beaujon, spécialement orienté vers l'étude des modifications fonctionnelles hépatiques, nous avons

(*) Séance du 12 janvier 1949.

essayé de préciser, à l'aide des tests d'exploration fonctionnelle dont nous disposons, la date d'apparition, l'intensité et la durée de cette atteinte hépatique au cours du paludisme.

Nous avions pu constater dans le paludisme acquis que l'atteinte des fonctions hépatiques, mesurée à l'aide des tests dont nous disposions, était fonction de l'évolution du paludisme et se réparait rapidement lorsque les symptômes cliniques de la maladie cédaient au traitement.

Dans un premier temps de nos recherches, nous nous sommes efforcés d'apprécier les perturbations fonctionnelles hépatiques au cours du paludisme acquis : Les résultats de ces investigations seront publiés dans une note ultérieure lorsque nous aurons rassemblé un nombre suffisant de cas.

Signalons cependant, dès à présent, que l'importance des troubles fonctionnels hépatiques observés avant le traitement de l'accès palustre nous a incité à faire une expérimentation rationnelle dans les conditions expérimentales faciles à contrôler du paludisme d'inoculation.

Conditions d'expérimentation. — Nous avons utilisé deux souches de *Pl. vivax* qui ont été transmises, à des fins thérapeutiques, à 11 malades atteints de syphilis nerveuse :

— l'une des souches utilisées est la souche de la « Salpêtrière » entretenue depuis des années et qui nous a servi pour l'impaludation de 3 malades (observations 1, 10 et 11) chez lesquels nous laissâmes évoluer de 10 à 12 accès.

— l'autre souche employée (observations 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9) est celle utilisée à l'Hôpital Psychiâtrique de Horton, en Angleterre, que nous avons ramenée, sur des anophèles maculipennis grâce à l'obligeance de M. P. G. Shute.

La première inoculation de cette souche fut faite par broyat des glandes salivaires de 20 de ces anophèles qui fut inoculé, par voie intra-dermique, à l'un de nos malades. Les impaludations suivantes furent faites directement d'un malade à l'autre par passage de sang parasité, dans les conditions habituelles de l'impaludation que nous avons l'habitude de faire en France.

Pour les 8 malades inoculés par cette souche de Horton, on laissa évoluer 10 à 12 accès chez 7 d'entre eux, le paludisme fut interrompu dès après le premier accès chez le huitième (observation 5) qui ne servit qu'au passage de la souche au malade suivant.

Les résultats observés furent les mêmes avec les deux souches utilisées.

Tests utilisés. — Les explorations fonctionnelles hépatiques

furent pratiquées avant l'impaludation et répétées systématiquement durant la période d'incubation, pendant toute la durée des accès et après l'arrêt des accès jusqu'à leur retour à la normale.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques que nous avons employées sont :

1° le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total ;

2° le test de Mac Lagan au thymol ;

3° le test de Hanger à la céphaline/cholestérol ;

4° le dosage des protides ;

a) sérum/albumine ;

b) globulines.

Le dosage des protides fut complété par l'étude de l'électrophorèse différentielle dont nous rapporterons ultérieurement les résultats.

Résultats. — Les résultats complets de cette étude ne peuvent, faute de place, être rapportés intégralement dans la présente note et feront l'objet d'un mémoire ultérieur ; nous donnons aujourd'hui à titre d'indication dans les trois tableaux ci-joints les résultats des explorations fonctionnelles faites chez trois de nos malades (observations 7, 8 et 9).

Dans les 10 observations, les résultats obtenus ont été constants et peuvent être résumés ainsi :

1° Dans tous les cas que nous avons pu observer, il n'a pas été noté de modifications de la cholémie et de la cholalémie.

2° Par contre, toutes les explorations fonctionnelles ont suivi une évolution parallèle.

A partir du 5e ou du 6e accès on observa. — *a)* une élévation des chiffres de la réaction au thymol qui, lue à l'électrophotomètre de MEUNIER, passe de chiffres inférieurs à 30 à des chiffres très élevés pouvant atteindre 200 ;

b) à un effondrement du rapport cholestérolique. Le chiffre du cholestérol total s'abaisse toujours mais celui du cholestérol estérifié s'effondre de telle façon que dans un cas (obs. 7), on n'en trouve plus que des traces lors du 9e accès ;

c) la réaction à la céphaline/cholestérol devient fortement positive à partir du même moment ;

d) l'étude des protides sanguins montre, d'une façon constante, une chûte importante de la sérum/albumine et une certaine variation des globulines qui se fait habituellement dans le sens de l'accroissement.

Ainsi, vers le 6e accès, simultanément :

— la réaction au thymol apparaît fortement élevée ;

— la réaction à la céphaline/cholestérol devient très positive ;

Noms	Dates	Paludisme	Traitement	Cholemie	Cholalemie	Cholestérol estérifié	Cholestérol total	Chol E/T	Thymol	Céph /Chol	Sérine	Globuline	Sérine / globuline
Ber.. .	16,9	Imp							14	—	36,9	29,5	1,25
	23,9								18				
Dg. P.G		↑											
	26,9	1er accès											
Obs 7	28,9			64	< 8	1	1,68	0,59	11	—	43,1	30,8	1,43
	1,10								13	—			
	4,10			32	< 8	0,30	0,88	0,34	55	+++	27,7	39,7	0,69
	6,10			64		traces	0,71		65	+++	33,7	31	1,08
	9,10	11e accès	↑										
	11,10	↓	Nivaquine 0,30 × 5 j.			0,17	1,02	0,16	77	+++	[illegible],70	25,9	1,17
	14,10		↓			0,72	1,46	0,49	67	+++	28,5	25,7	1,10
	18,10		↑ Nivaquine 2e cure			0,78	1,58	0,49	52	++	33,4	35,1	0,95
	21,10		↓			0,88	1,49	0,58	[illegible]5	++	32,1	26,1	1,22
	25,10					0,73	1,4[illegible]	0,51	30	++	28,1	33,9	0,82
	2,11					1,42	2,09	0,67	28	++	52,4	23,4	2,23
	15,11					1,53	2,43	0,62	16	—	45,4	35,4	1,28
Dus ...	18,9	Imp.											
	23,9								13	—			
Dg P.G.		↑											
	25,9	1er accès											
Obs. 8	28,9			64	3	0,70	1,25	0,41	4		47	24,5	1,91
	1,10								41	—			
	4,10			64	16	0,18	1,06	0,16	68	+++	29,7	20,2	1,47
	6,10			32		0,20	0,99	0,20	79	+++	28,7	22,4	1,28
	7,10	12e accès	↑ Nivaquine										
	11,10	↓	0,30 × 5 j ↓			1,01	1,75	0,57	61	++	30,9	24,6	1,25
	14,10		↑			1,16	1,78	0,6[illegible]	22	++	38,5	27	1,42
	18,10		0,30 × 5 j. ↓			1,20	1,66	0,72	19	+	36,3	22,4	1,62
	21,10					1,48	2,42	0,61	17	+	47,[illegible]	24,8	1,90
	15,11					1,63	2,37	0,71	9	—	50,5	23,1	2,18
Leb ..	23,9								9	—			
	27,9	Imp.											
Dg. P.G.	1,10								9	—			
		↑											
Obs. 9	3,10	1er accès											
	4,10								8	—	40,1	23,3	1,73
	6,10			64		1,23	2,10	0,54	[illegible]	—	42,2	22,9	1,79
	11,10					0,58	1,53	0,37	39	++	32,9	26,5	1,24
	14,10	10e accès		32		0,35	1,35	0,25	93	+++	27,3	24,3	1,11
		↓											
	18,10		↑ Nivaquine			0,59	1,53	0,38	132	+++	28,5	.6	1,09
	21,10		0,30 × 5 j. ↓			1,29	2,19	0,58	87	+++	34,6	26,6	1,30
	25,10		↑ Nivaquine			1	2,17	0,46	91	+++	39,5	27,7	1,42
	2,11		0,30 × 5 j ↓			1,83	2,56	0,71	61	++	46,5	42,1	1,10
	15,11					2,03	2,95	0,69	32	—	47,7	30,4	1,56

— et, en même temps : le rapport cholestérolique du sérum s'effondre et les protides sanguins sont fortement perturbés par la chûte importante de la sérum/albumine.

Ces troubles fonctionnels hépatiques importants se réparent rapidement : Dès la mise en œuvre du traitement traitement standard par la Nivaquine : o g. 3o par jour pendant 5 jours, on observe un arrêt de l'évolution de ces troubles et un retour à la normale qui se fait progressivement en 3 à 5 semaines.

De toutes les réactions, la réaction à la céphaline/cholestérol est la dernière à redevenir normale ; elle le redevient toujours cependant à la 6e semaine.

Ainsi, au cours du paludisme d'inoculation, nous avons pu démontrer l'existence d'une véritable hépatite expérimentale confirmée par les épreuves d'exploration de la fonction hépatique dont nous disposons actuellement ; cette hépatite est transitoire, elle ne s'extériorise qu'à partir du 5e ou du 6e accès et sa réparation se fait en moins de six semaines après l'arrêt des accès par la thérapeutique antipaludique habituelle.

Ces quelques notes ne donnent qu'un bref aperçu de la question. Certains points en seront étudiés plus longuement dans d'autres communications.

Deux excellentes épreuves devraient figurer dans notre expérimentation : l'épreuve de Vaquez et Cottet (ou de la diurèse provoquée) et l'épreuve de Fiessinger (ou épreuve du galactose). Malheureusement nos expériences ayant été faites chez des P. G. impaludés dans un but thérapeutique, il nous a été difficile de recueillir les urines avec la rigueur nécessaire pour ces épreuves.

(*Travail du Service du* Dr Bertrand-Fontaine *et du Laboratoire Central (Subvention de l'Institut national d'Hygiène) Hôpital Beaujon, Paris*).

Discussion.

Ph. Decourt. — En terminant la présentation de cette note, au nom de mes amis, je désire faire quelques remarques personnelles.

Bien que l'étude des fonctions hépatiques au cours du paludisme ait été l'objet de nombreux travaux, la communication de Schneider et Hartman offre un intérêt particulier :

a) par le nombre des examens effectués dans le travail complet (qui sera publié ailleurs) ;

b) parce qu'elle apporte les résultats obtenus sur les épreuves les

plus récentes du fonctionnement hépatique et qu'elles ont été établies *simultanément* chez une série de malades ;

c) parce qu'elles ont été établies *avant*, pendant et après les accès palustres.

Parallélisme de la réaction de Henry et de l'atteinte hépatique. — Je regrette cependant que l'expérience n'ait pas comporté l'étude simultanée de la réaction de Henry. Si les auteurs l'avaient faite, ils auraient constaté le parallélisme remarquable de cette réaction avec les réponses aux épreuves de laboratoire étudiées ici.

En effet, dans le paludisme d'inoculation, on constate que la réaction de Henry et ses succédanés (réaction de Villian et Dupoux, réaction de Chorine, etc...) devient positive vers le 5e ou 6e accès, s'accroît rapidement, puis diminue progressivement et disparaît après quelques semaines.

Ce fait n'a rien d'étonnant : les travaux de Chorine et de Trentz en particulier ont montré que l'évolution de la réaction est sous l'influence des modifications des albumines du sérum et en particulier du rapport sérine-globuline.

Il ne faut pas oublier non plus que la réaction de Henry est fortement positive, dans diverses affections hépatiques, en l'absence de paludisme. C'est pourquoi, à mon avis, *la réaction de* Henry *doit être considérée plus comme une épreuve du fonctionnement hépatique que comme une réaction sérologique spécifique du paludisme.* C'est pourquoi aussi cette réaction, ou ses succédanés, par sa simplicité devrait faire partie de l'examen biologique systématique des malades chez lesquels on peut soupçonner une atteinte hépatique, même en dehors du paludisme.

Peut-on considérer que ce que l'on appelle les « épreuves hépatiques », telles que celles utilisées par Schneider et Hartman, donnent des indications spécifiques sur la réaction proprement hépatique ?

Les réactions biologiques ont une origine plus complexe. Le foie n'est pas le seul organe touché et, dans le paludisme en particulier, on ne doit pas parler d'une réaction hépatique, mais d'une *réaction hépato-spléno-sanguine.*

L'atteinte hépatique au cours du paludisme. — Ne pouvant m'étendre ici, je me borne à renvoyer à l'article de traité que

j'avais été chargé de rédiger sur cette question (1). Quelques points peuvent cependant en être rappelés brièvement.

L'atteinte anatomique du foie dans le paludisme aigu : « *Histologiquement, les lésions prédominent au niveau des capillaires. Ceux-ci sont très dilatés, gorgés d'hématies parasitées et de leucocytes chargés de pigments. Les cellules endothéliales sont gonflées, emplies de fragments d'hématozoaires et d'hématies parasitées.... Les cellules hépatiques se trouvent ainsi comprimées entre les capillaires dilatés. Il en résulte qu'un certain nombre de ces cellules sont en voie de degénérescence, prennent mal les colorants, et parfois même se nécrosent. Mais cette nécrose, qui atteint soit des cellules isolées, soit des groupes cellulaires, n'a aucune tendance extensive et n'évolue jamais vers la suppuration. D'autres cellules, au contraire, sont en voie de division, indiquant un processus de régénération* » (1).

D'après Magarinos Torres et Penna de Azevedo, il y aurait une augmentation du volume moyen du lobule hépatique qui serait due à une néoformation des canalicules biliaires et probablement à une multiplication des cellules à l'intérieur du lobule.

Causes de l'atteinte hépatique : a) *Théorie de l'atteinte directe par le parasite.* — Quelques auteurs parlent d'une toxine paludéenne qui pourrait exercer sur le foie une action irritative. Mais l'existence de cette toxine me paraît pour le moins très douteuse.

Après avoir rappelé que « *l'hématozoaire est non seulement l'hôte du globule rouge, mais aussi un parasite de tout le système réticulo-endothélial, y compris le système hépatique küpffêrien* », j'ajoutais : *Toutefois, rien ne permet de supposer jusqu'à présent que l'hématozoaire soit susceptible de se reproduire* in situ *dans les cellules de* Kupffer. *Or la cellule de* Kupffer *paraît vivre fort bien en symbiose avec le parasite tant que celui-ci ne se développe pas* » (1).

Plus tard (en 1937), James a décrit les « corps bleus » dans les endothélias des capillaires des cerveaux de poulets infestés par *P. Gallinaceum*. Contrairement à ce qui a été écrit par de nombreux malariologues depuis, je pense que :

1° ces formes exoérythrocytaires endothéliales sont analogues aux formes exoérythrocytaires endothéliales du cerveau, du foie, de la rate, etc... déjà bien connues avant la description de James.

2° elles ne sont habituellement pas dues à une multiplication *in*

situ, mais au contraire, correspondent le plus souvent à un processus d'arrêt de l'évolution parasitaire : la cellule réticulo-endothéliale *capte* le parasite qui vit alors en symbiose « avec la cellule pendant un temps plus ou moins prolongé. Ce processus d'arrêt, ou d'immunité est seulement plus précoce et plus intense chez l'oiseau que chez l'homme, d'où la précocité et l'importance plus grande de ces formations parasitaires chez l'oiseau que chez l'homme. Mais, les « corps bleus » de James sont de même nature que les parasites exoérythrocytaires décrits avant James, et ces parasites exoérythrocytaires troublent les viscères (y compris le foie), par le surmenage fonctionnel.

b) *Théorie de l'atteinte indirecte par le surmenage fonctionnel.* — « *Si l'on considère dans son ensemble le travail que le foie est appelé à fournir après une série d'accès palustres, on voit qu'il est considérable. Les vaisseaux hépatiques sont brusquement encombrés par des parasites et par les divers produits de désintégration des parasites, des leucocytes et des hématies : l'organe est chargé d'éliminer le maximum de déchets hors de l'organisme en un temps très court* » (1).

Le foie est chargé de transformer et d'éliminer l'énorme quantité d'hémoglobine mise en liberté par l'éclatement des hématies au moment de l'accès.

Dans l'origine de l'atteinte hépatique, il existe en outre un facteur splénique sur l'importance duquel Cardarelli en Italie, et Chauffard en France ont attiré l'attention, et un facteur cardiaque signalé par Benhamou et Le Génissel.

Ces processus divers sont plus longuement analysés dans l'article Foie et Paludisme déjà cité.

Il faut y ajouter un processus d'irritation neurovégétative sur lequel je me propose de revenir ultérieurement, en même temps que sur l'influence du phénomène mécanique qui peut le provoquer.

La description par Shortt, en 1948, d'éléments parasitaires intraparenchymateux (qui sera discutée dans une prochaine communication) ne semble pas devoir changer cette ancienne conclusion : « Dans tous les cas, l'atteinte hépatique nous paraît bien due à l'hyperactivité de tout l'organe au moment des accidents aigus du paludisme et à l'engorgement vasculaire autant que parenchymateux qui en résulte : *le surmenage fonctionnel est à l'origine des lésions hépatiques d'origine palustre* » (1).

Evolution des lésions : « *A la suite d'atteintes répétées, on voit ainsi apparaître des processus dégénératifs et nécrobioti-*

ques d'une partie des cellules parenchymateuses. Ces nécroses partielles jamais extensives d'ailleurs, sont suivies de tentatives de restauration ou de régénération sous forme de prolifération des cellules restées saines... Après quelques accès, ces altérations sont encore relativement peu importantes. Si, soit spontanément, soit sous l'influence du traitement, ils ne se reproduisent plus, le foie ne tarde pas à reprendre son fonctionnement normal » (1).

Cette atteinte passagère de la fonction hépatique, ou plus exactement de la réaction hépato-spléno-sanguine, est illustrée par les expériences de Schneider et Hartman, et par la reaction de Henry qui suit une courbe parallèle aux réactions hépatiques du type classique.

« *Mais si les accès se répètent fréquemment pendant des années, on conçoit aisément que le foie finisse, à la longue, par présenter des altérations plus graves qui ne peuvent plus régresser...* » (1). La réaction de Henry et ses succédanés traduisent alors, chez les vieux paludéens, l'importance et la fixité de la réaction hépatosplénosanguine.

Bibliographie

(1) Decourt (Ph.). — Foie et paludisme. *In l'Encyclopédie medico-chirurgicale.* Paris 1935. *Volume* : Le Foie. Article 7026.

HÉMOZOÏNE ARTIFICIELLE ET PALUDOFLOCULATION

Préparation du réactif, principe de la méthode.

Par M. HENRY (*)

La méthode de sérofloculation palustre à la mélanine choroïdienne ferrique est l'aboutissant des recherches d'un antigène de substitution rapproché du pigment palustre. Cette méthode rigoureusement effectuée offre toute garantie, en particulier depuis les perfectionnements photométriques (1). Nous désirions cependant

(*) Séance du 9 mars 1949.

réaliser un réactif sérologique extrêmement voisin du pigment palustre (hémozoïne), sinon identique avec lui, et apporter ainsi une confirmation à notre théorie des endogènes (en particulier des endogènes palustres) que nous avons exposée il y a vingt deux ans au Congrès pour l'Avancement des Sciences de Constantine.

L'Hémozoïne est fabriquée par l'hématozoaire aux dépens de l'hémoglobine des hématies. La nature de ce pigment a été très discutée. Pour ASKANAZY (2) et WARASI (3), il s'agit d'une mélanine spéciale (hémomélanine ferrique). ROCCHI (F.) (4) après une étude minutieuse du pigment isolé de rates palustres considère qu'il s'agit d'une sorte d'hématine. C'est la conclusion également admise par HEILMEYER dans sa monographie « Spectrographie Médicale » parue chez FISCHER (1933) sous le titre « *Malariapigment* (Malariahématine). HEILMEYER avait étudié un échantillon du pigment qu'il avait obtenu de ROCCHI.

Les auteurs anglais, en particulier SINTON et GHOSH rapprochent aussi l'Hémozoïne de l'hématine tant du point de vue chimique que du point de vue spectroscopique (*Records of the Malaria Survey of India*, mars 1934).

Ces données nous ont amené à préparer, à partir du sang une hémozoine artificielle. Nous allons revoir et compléter ce que nous avions communiqué antérieurement (*Soc. de Biologie*, mars 1937. *Archives l'Institut Prophylactique*, 1939. *Soc. de Biologie*, octobre 1947).

Au début de nos études sérologiques, nous avions proposé deux séries de réactifs : 1° un réactif ferrique (métharfer-albuminate de fer) substitut du pigment ocre ; 2° une suspension de mélanine ultérieurement complétée par des traces de fer (substitut du pigment mélanique). Nous avions d'ailleurs signalé nos essais avec le chlorhydrate d'hématine préparé selon SAHLI (5). Ces essais furent abandonnés. Or, nous retrouvâmes un jour en glacière un vieux flacon de chlorhydrate d'hématine oublié depuis plusieurs années. Un dépôt noirâtre s'était formé. L'idée d'une mélanine venait à l'esprit. Pensant à une oxydation lentement survenue, nous cherchâmes à l'accélérer. Après avoir essayé le permanganate, nous avons employé l'eau oxygénée selon la technique que nous allons exposer :

PRÉPARATION DE L'HÉMOZOÏNE ARTIFICIELLE

Dans 4 cm^3 de solution de citrate de soude à 5 o/o, on recueille 40 cm^3 de sang (sang humain de préférence). On agite, puis laisse sédimenter pour séparer le plasma. Les hématies sont ensuite lavées à l'eau physiologique. Le culot est versé dans une

bouteille d'un litre, on ajoute 720 cm³ d'eau disiillée. Laisser hémolyser et ensuite verser 80 cm³ d'acide chlorhydrique normal. Bien agiter et attendre 12 heures, ajouter ensuite 45 cm³ d'eau oxygénée à douze volumes (taux optimum). Fermer au liège et agiter. Pendant les deux premières journées secouer la bouteille 2 à 3 fois, on observe un violent dégagement gazeux qui parfois fait sauter le bouchon. Au bout de 6 à 8 jours le dégagement gazeux devient de plus en plus atténué, ouvrir le flacon, le précipité peut se déposer. Dans ce cas on enlèverait le liquide surnageant. Quelquefois, surtout quand les proportions des éléments en réaction ne sont pas bien observées ou quand l'eau oxygénée n'est pas au titre indiqué, le délai d'attente est à prolonger. Le précipité peut rester en suspension dans le liquide qui est traité en totalité comme nous allons l'indiquer.

Le précipité floconneux (ou le liquide tenant en suspension le précipité) est chauffé pendant 20 minutes au bain-marie bouillant. On ajoute alors une quantité de soude normale équivalant environ à la moitié de la quantité d'HCl normal employé, soit environ 4 cm³ pour 100 cm³ de suspension. Chauffer encore pendant 10 minutes, ajouter ensuite prudemment de la soude normale par petite quantité jusqu'à formation d'un nouveau précipité. Celui-ci apparaît assez brusquement quand on a ajouté environ 4 autres centimètres cubes de soude ou un peu plus. Il y a là un point critique de la précipitation qui se fait à un pH d'environ 5,4-5,8. On voit donc se former un précipité granuleux rétractile brun foncé surmonté d'un liquide jaune clair (*). Laisser sédimenter. Décanter le liquide surnageant. Laver le précipité. Après centrifugation enlever le liquide surnageant. Le précipité servira; soit à préparer le réactif : dans ce cas il faut le traiter quand il est encore humide, non desséché ; soit à faire des études chimiques : dans ce cas il faut le faire dessécher (étuve à 48-52). Une fois desséché, il est plus difficile de le mettre en suspension ou de le dissoudre.

Données chimiques. — Il y a lieu de se demander quelle est la nature de la substance ainsi préparée. On peut supposer que dans le contact avec HCl, l'hémoglobine est dissociée en ses deux éléments avec formation de chlorhydrate d'hématine et de globine ; après l'addition d'eau oxygénée la dissociation se poursuivant, la globine hydrolysée fournit ses éléments constitutifs, acides aminés (histidine, tryptophane), ceux-ci s'oxydant avec formation possible d'un produit mélanoïde. Le chlorhydrate d'hématine est lui aussi

(*) Avec trop de soude on dépasserait la zone de précipitation. Il subsisterait une solution. Il faudrait corriger en ajoutant prudemment de l'acide chlorhydrique dilué.

attaqué. Il y a bien là un processus qui peut aboutir à la formation d'un pigment composé rapproché de l'hématine et du véritable pigment palustre. Comme l'hémozoïne, il est légèrement soluble dans les solutions aqueuses, légèrement alcalines, soluble dans les solutions alcooliques acides, facilement soluble dans les solutions alcooliques alcalines faibles (par exemple l'acool sodé centi-normal ; ces propriétés le différencient de l'hémosidérine (pigment ocre) insoluble. Nous n'avons pu faire une étude chimique complète. Mais à la suite de nos premières publications, des échantillons du produit ont été examinés par le professeur W. Weise (*) Chef de la section chimique de l'Institut Tropical de Hambourg qui a bien voulu nous envoyer sur notre produit, une note que nous traduisons :

« La substance assez finement granuleuse montre à un faible grossis-« sement des particules irrégulièrement délimitées qui se gonflent dans « la soude diluée et ensuite se dissolvent lentement donnant au liquide « une teinte jaune brune.

« *Examen chimique.* — Les réactions de la substance au point de vue « de l'albumine (Millon-Biuret) ne sont pas nettes. La teinte brune « gênant dans l'appréciation, après addition d'acide sulfurique qui « éclaircit le liquide, on obtient une forte réaction positive avec le reac-« tif de Nessler. Le résidu de la calcination est teinté en rouge et après « dissolution dans l'acide sulfurique à chaud, les réactions du fer sont « très fortement positives (Teneur en fer, 0,49 o/o).

« *Examen spectroscopique.* — Les solutions dans le carbonate de soude « dilué ou dans la soude diluée montrent le spectre de l'hématine alca-« line. L'addition de réducteur fait apparaître le spectre de l'hémochro-« mogène. Ce spectre est particulièrement intense dans la solution sodée « additionnée d'hydrate d'hydrasine.

« *Résumé de l'examen.* — Il s'agit d'un mélange ou d'une combinai-« son par adsorption d'une albumine dénaturée et à l'état de gel avec « l'hématine ».

En somme il apparaît bien qu'il y ait là un produit dont les caractères sont voisins de ceux attribués au pigment palustre. Etant donné les propriétés de cette substance, il fallait préparer un réactif utilisable en sérologie.

Préparation du réactif a l'hémozoïne artificielle

Interrompues pendant la guerre, nos recherches reprises ont donné les résultats que nous allons exposer :

Le précipité humide est dissous dans dix fois son volume d'alcool

(*) Nous remercions M. le Professeur Weise pour l'amabilité avec laquelle il a bien voulu nous renseigner sur la nature du produit.

sodé centinormal. Le pigment étant acide on est amené à ajouter ultérieurement de la soude pour activer sa dissolution. On cherchera d'ailleurs à obtenir un produit concentré de teinte très brune, presque noire. On ajoutera donc peu à peu du produit en vérifiant le pH ; le liquide alcoolique est à la vérité une très fine suspension colloïdale. On attend deux ou trois jours en agitant de temps en temps. On laisse sédimenter. Le liquide surnageant est filtré sur plaques filtrantes de SCHOTT (Iéna) n° 1. Le liquide foncé est d'ailleurs concentré encore par une évaporation partielle à 50. Nous assurons la stabilisation et la conservation en ajoutant pour 100 cm., 2 cm. d'acide phénique à 5 o/o (antioxydant) et un dixième de cm. de formol du commerce (1 o oo). Après dilution pour l'emploi, ces substances sont sans influence sur la réaction. Cette liqueur colloïdale peut donner un léger dépôt facile à remettre en suspension.

Ce réactif concentré noirâtre conservable sous un volume réduit est facile à distribuer aux travailleurs qui n'ont guère le loisir de le préparer. Le pH est d'environ 8 ou un peu plus.

Titrage du réactif. — On obtient après dilution dans un liquide approprié un réactif d'une teinte brun clair. La dilution à effectuer ne sera pas inférieure au vingtième. Nous avons des préparations qu'on peut diluer jusqu'au trentième. En première approximation, on devra obtenir après dilution un réactif présentant au photomètre de Vernes, une opacité propre (*) de 47 à 50 en utilisant l'écran vert. Les techniciens ne possédant pas de photomètre pourront opérer comme suit en utilisant un hémoglobinomètre de SAHLI. Dans un premier essai, par tâtonnement, on dilue le réactif concentré jusqu'à l'obtention d'une teinte équivalente à celle du tube standard de SAHLI (**). On n'a plus alors qu'à ajouter une quantité de liquide de dilution égal au volume total obtenu dans ce premier essai. On aura ainsi le titre approximatif désirable. Ce titre approximatif obtenu, il convient de procéder au titrage exact du réactif, c'est-à-dire de préciser le taux optimum de la dilution à effectuer (qui peut varier un peu pour chaque lot de préparation d'hémozoïne concentrée). En utilisant des dilutions voisines (par exemple 1/27, 1/28, 1/29, 1/30) on retiendra le taux de dilution le plus sensible et le plus spécifique (sérums normaux et pathologiques). Le réactif titré est conservé en glacière, dans l'obscurité, en petits flacons de 10 cm^3 en verre brun. Avant dilution, bien agiter le récipient.

(*) Différence optique entre une cuve pleine du réactif dilué et la même cuve pleine d'eau distillée.

(**) Le modèle original de SAHLI est fabriqué chez BUCHI (Berne).

Généralités sur la technique de la sérofloculation a l'hémozoine

Jusqu'à présent la technique macroscopique est seule employée. La photométrie est à l'étude.

Principes de la technique :

1° Forte dilution du réactif concentré. On atténue ainsi les variations de pH qui peuvent exister entre diverses préparations. Le pH final dépend principalement du réactif.

2° Utilisation en macroscopie de deux ou trois doses de sérum (en général deux doses suffisent pour éviter le phénomène de zone possible). D'ailleurs les phénomènes de dispersion peuvent dans certains cas remplacer la floculation.

3° Le pouvoir spécifique floculant du sérum paludéen vis-à-vis de l'hémozoïne est supprimé par un chauffage à 56° pendant une heure. Le pouvoir de surfloculation banale en eau distillée (Hydrosérofloculation) est peu touché. Dans certains cas il serait susceptible de déterminer une floculation non spécifique en englobant les particules d'hémozoïne. Cette propriété non spécifique est neutralisée par une dose convenable de sels (ici NaCl et $Az.H^4Cl$) qui laissent subsister la floculation spécifique.

4° Les liquides de dilution salins atténuent souvent une forte floculation banale d'un sérum *non paludéen* beaucoup plus s'ils sont utilisés seuls avec le sérum que s'ils sont additionnés de réactif hémozoïque. On peut s'en rendre compte par des mesures photométriques portant sur des tubes renfermant l'un le sérum à surfloculation banale plus le liquide de dilution, l'autre contenant du même sérum plus le réactif hémozoïque dans le liquide de dilution.

On constate parfois une véritable chute de la surfloculation avec le liquide de dilution sans hémozoïne.

5° Donc l'emploi comme contrôle d'un tube témoin renfermant seulement du sérum dans le liquide de dilution peut, comme pour la Mélanofloculation entraîner des erreurs. Ce tube témoin, sérum dilué sans réactif n'étant pas floculé ou à peine trouble, le tube de réaction pourra comparativement paraître assez floculé et il pourra l'être d'une façon banale (*).

Avec les témoins, réactif plus sérum chauffé où la vraie réaction est supprimée, cette cause d'erreur disparaît. Une floculation dans ces tubes entraînera la répétition de l'épreuve avec une solution saline stabilisante plus concentrée. En particulier on évitera ainsi la cause d'erreur que présentent les sérums de Kala Azar.

(*) Il nous paraît que se trouve là l'explication des fausses réactions constatées par le docteur W. de Graaf dans sa thèse *Over de réactif van Henry* exécutée avec le dispositif de Trensz et qui ne comporte pas de témoin avec sérum chauffé. La réaction pratiquée par le docteur de Graaf a été macroscopique ce qui expose encore plus à des erreurs que la photométrie de ce procédé. En photométrie, avec un chiffre limite inférieur assez élevé de floculation indiquant la posivité, on pourra éviter quelques erreurs sans être toujours à l'abri de fausses réactions en plus ou en moins qui auraient été évitées par l'emploi de témoins avec sérum chauffé.

Pratique de la réaction de floculation a l'Hémozoïne

Matériel. — La verrerie doit être l'objet de soins minutieux comme pour toutes les méthodes de floculation. Une verrerie acide ou trop alcaline est fatale pour les réactions. Nous employons des tubes de 13 × 75 mm. que nous bouchons au liège bien propre, ou mieux, avec des bouchons de caoutchouc de bonne qualité (ceux de la Méthode de Vernes). La dimension des tubes n'est pas indifférente. Des tubes trop étroits rendent difficile la manœuvre du renversement avant la lecture. Des tubes trop longs peuvent donner lieu à de trop violentes secousses.

— Instruments pour répartir les réactifs : pipettes.
Pipettes de 10 cm^3 divisées par dixièmes.
Théomètre de Vernes jaugé à 1 cm^3 ou pipettes de 1 cm^3 bien exactes.
Pipettes de 1 cm^3 divisées en dixièmes et centièmes.

Sérums. — Au début il est besoin de s'exercer avec un sérum normal et un sérum paludéen. Dans les opérations ultérieures, un témoin sérum normal est utile.

Le sang est prélevé, le sujet étant à jeun depuis la veille et n'ayant pas reçu de quinine depuis au moins 48 heures. Eviter les sérums prélevés pendant la digestion. Ne pas examiner le sérum des sujets imprégnés de médicaments divers (sels d'or-sulfonés). Les sérums trop opalescents sont à rejeter. Ceux qui présentent une trop forte dose d'hémoglobine peuvent entraîner des erreurs. Décoller le caillot pour accélérer sa rétraction Utiliser les sérums 12 à 48 heures après prélèvement. La surfloculation banale éventuelle est parfois moins forte le lendemain que le jour même du prélèvement. Après 3 jours, des sérums clairs, stériles ont pu être utilisés. Avec des sérums trop anciens, l'énonciation des résultats comportera quelques réserves, la réaction tendant à s'affaiblir. Il convient de conserver le sérum au contact du caillot décollé et le décanter seulement au moment de l'emploi. Le pouvoir floculant paraît ainsi mieux conservé.

Après décantation, effectuer une centrifugation assez poussée. En règle, ne pas se contenter d'une simple sédimentation. La présence d'hématies trouble la réaction. Diviser le sérum en deux parties : la première partie sera employée à l'état frais ; la deuxième partie devra, avant la réaction, être chauffée et refroidie. Le chauffage a lieu à 56° pendant une heure (thermomètre contrôlé, bain-marie bien

réglé). Par précaution mettre un thermomètre dans un tube avec de l'eau à côté des tubes renfermant le sérum. Bien noter le moment auquel la température de 56° est atteinte.

Liquides de dilution. — Les préparer avec de l'eau bidistillée non acide. Dans la réaction à l'hémozoïne les différences de pH ont plus d'influence que dans le procédé à la Mélanine ferrique (rôle tampon des liquides mélaniques). La grande dilution du réactif hémozoïque atténue les petites différences de pH que peuvent présenter diverses préparations et le pH final du réactif peut pour l'emploi, dépendre beaucoup des liquides de dilution. Ce pH final doit être voisin de 7,8-7,7.

Le liquide choisi renferme par litre :

— Chlorure de sodium 1 g.
— Chlorure d'ammonium 3 g. (ce dernier très inhibiteur de l'hydro-sérofloculation-Trensz).

Ce taux de sels suffit le plus souvent à inhiber la sérofloculation en eau distillée. Garder séparément deux solutions concentrées : une de chaque sel. Pour le chlorure de sodium, pourra servir la solution à 10 o/o par litre conservée pour le Meinicke (solution A) et pour le chlorure d'ammonium, une solution à 30 o/o (solution B). De chacune de ces solutions, on fera des dilutions au cinquantième. On a ainsi une solution de NaCl à 2 o/oo et une solution de chlorure d'ammonium à 6 o/oo. Mélanger à parties égales 50 cm^3 de chaque ; on aura une dilution au centième des deux solutions mères et le mélange final (100 cm^3) va renfermer les taux exigés des deux sels. Cette quantité conservée au frais sera épuisée dans la semaine. Dans quelques cas exceptionnels, ce taux de sels ne suffira pas à inhiber une forte surfloculation. On tentera d'opérer avec une concentration un peu plus forte. Au lieu de diluer les solutions mères au cinquantième, on les diluera au quarantième. Après mélange des deux, le taux de dilution des sels représentent : pour NaCl : 1 g. 25 o/oo et pour $Az.H^4Cl$: 3 g. 75 o/oo. L'emploi de ces concentrations neutralise presque toutes les surfloculations. Il serait facile le cas échéant d'utiliser de plus fortes concentrations.

Exécution de la réaction

Préparation du réactif pour l'emploi :

Un peu moins minutieuse que celle du réactif mélano-ferrique il suffit d'ajouter à un volume d'hémozoïne, la quantité du diluant choisi (soit un titre de 1/28. 1 cm^3 de réactif dont 28 cm^3 de mélange total. A 1 cm^3 d'hémozoïne concentré ajouter 27 cm^3 de

diluant). Agiter le mélange. Le pH final du mélange est convenable (7,7-7,8). La solution mère étant assez visqueuse, laver la pipette à prélèvement dans le récipient de dilution.

Répartition des réactifs :

Elle est faite d'après le tableau suivant (dose d'hémozoïne constante 1 cm³, la dose de sérum variant).

Réactifs en cm³	Tubes de réaction — Sérum frais			Tubes témoins — Sérum chauffé			Stabilité sérique
Numéro des tubes	1	2	3	4	5	6	7
Eau distillée . .							1 cm³
Hémozoïne diluée .	1 cm³	1 cm³	1 cm³	1 cm³	1 cm³	1 cm³	
Sérum chauffé . .				0,20	0,25	0,30	
Sérum frais . . .	0,20	0,25	0,30				0,20

La répartition est faite dans l'ordre indiqué par le tableau. L'eau distillée, la solution hémozoïque sont introduites avec une pipette de 5 cm³ à 10 cm³ divisée par 1/10 de centimètre cube. Le rhéomètre de Vernes est commode. Les sérums sont distribués avec des pipettes de 1 cm³ divisées par dixièmes et par centièmes (commencer par le sérum chauffé) évitant qu'une trace de sérum frais ne tombe dans les témoins. Faute de pipettes en nombre suffisant, laver soigneusement à l'eau distillée la pipette utilisée. Bien assécher cette pipette en soufflant dedans et mettant la pointe au contact d'un papier buvard.

La réaction complète comporte donc 7 tubes, mais, soit pour gagner du temps, soit faute de sérum, on pourra être amené à supprimer les tubes 3 et 6 (qu'il faut utiliser si un contrôle était nécessaire), il reste donc 5 tubes généralement suffisants.

Après répartition de chaque sérum, agiter de suite les tubes avant de répartir le sérum suivant (très important). Fermer au bouchon de caoutchouc ou de liège bien propre. Etuve bien réglée à 37 pendant deux heures puis laisser les tubes 20 minutes à la température de la chambre. En été (climat chaud) à la sortie de l'étuve, 15 minutes à la glacière et 10 minutes à la température de la chambre.

Lecture. — Les flocons brunâtres sont très fragiles. Prendre chaque tube, le laisser légèrement incliné, bien faire subir une double rotation légère entre le pouce et l'index et incliner davantage le tube presqu'à l'horizontale (vue normale ou bien corrigée

si besoin). L'observation peut se faire à la lumière du jour ou mieux devant une lampe de 60 à 100 bougies, verre non dépoli sans abat-jour.

Les floculations qui se produiraient dans un délai supérieur à celui indiqué ne sont pas démonstratives. Un simple trouble n'est pas retenu comme floculation.

Interprétation de la réaction.

Premier cas. Aucune floculation dans tous les tubes avec hémozoïne. Réaction négative.

Deuxième cas. Floculation nette dans tube 1 et 2 ; pas de floculation dans les tubes 3 et 4 (témoins). Réaction nettement positive avec degré variable d'intensité de floculation.

Troisième cas. Floculation dans un seul des tubes 1 et 2, pas de floculation dans les tubes 3 et 4. Réaction légèrement positive.

Quatrième cas. Si avec floculation dans les tubes 1 et 2, le tube 3 (réaction complète) est aussi floculé. La réaction est dite très forte, si les témoins ne présentent pas de floculation.

Cinquième cas. Tubes témoins 4 et 5 floculés ; réaction complète valable seulement dans le tube 3 (avec tube 6 non floculé). Le cas est rare.

Sixième cas. Encore plus rare : tous les témoins sont floculés. Recommencer la réaction avec une solution plus concentrée en ions salins.

Observation du tube 7 de la réaction complète (Eau distillée et sérums) tube 5 dans les réactions courantes. Il s'agit en somme d'une réaction à part : test d'instabilité sérique. La dilution du sérum au 1/5 (moins sensible que celle au 1/10 préparé par d'autres), nous donne une impression plus pratique de l'hydrosérofloculation qui pour nous, contribue à mesurer l'état hémodyscrasique ou viscéropathique (anatomique ou fonctionnel) du malade en observation. Le test n'est pas spécifique du paludisme et ne saurait remplacer la floculation avec le réactif spécifique. La pratique exclusive des tests d'instabilité sérique ne peut que nuire à la réputation de la sérologie palustre. Cette pratique repose sur une équivoque, sur une confusion de deux phénomènes différents (*) qui ne coexistent pas toujours.

(*) La technique de Chorine à l'eau distillée (dilution au 1/10) comme réaction palustre donne beaucoup d'erreurs. Le maximum de 7 o/o indiqué par Chorine peut être largement dépassé dans certaines séries si l'on a affaire à des sérums non paludéens surfloculants et avec des sérums paludéens peu surfloculants ont peut avoir trop de résultats négatifs. Dans sa thèse *Contribution à l'étude de la malariafloculation.* Lyon, 1936, Thilliard (Elève de Meersmann) écrit : La recherche de l'index (Chorine) est moins sûre que la réaction de Henry. Sur 492 réactions elle aurait donné 52 erreurs. Sur ce nombre la réaction de Henry n'en a donné qu'une. Le Bourdellés et Mauvais (*Soc. de Biol.*, mars 1938) pour améliorer la technique de Chorine comparent l'opacité produite par la dilution du sérum au 1/10 en eau distillée à celle que donne la dilution du sérum au 1/10 en eau physiologique. Il persiste bon nombre de réactions inexactes. Comme pour le Chorine, le photomètre reste nécessaire.

Réaction en deux temps — Dans une épreuve préalable, on mélange :

Hémozoïne diluée.	1 cm^3
Sérum chauffé	0,2 cm^3

Si après le temps d'étuve, on n'a pas de floculation, pratiquer la réaction telle qu'elle a été décrite. Si on observe une floculation, diluer l'hémozoïne avec une solution saline plus concentrée. La réaction en deux temps est peut-être moins avantageuse que pour la technique à la mélanine ferrique (nature des sels de dilution)

Microméthode. — Utiliser demi-doses de sérum et demi-doses de réactif en se contentant parfois de deux tubes dont un témoin (Pratique pour établir un index sérologique dans les collectivités).

Réaction sans étuve. — Peut être tentée entre 22° et 30° (l'observation a lieu après quatre heures de réaction). Résultat un peu moins précis que dans la méthode régulière.

Notation des résultats. — En macroscopie on peut se contenter de noter les résultats positifs d'une croix (+) deux croix (++) trois croix (+++) selon l'intensité de la floculation. En suivant les malades on peut établir ainsi la comparaison entre les résultats successifs en notant la présence ou l'absence de l'Hydrosérofloculation. Un peu d'entraînement est nécessaire.

Floculation a la mélanine ferrique et floculation a l'hémozoine

Les deux réactions sont le plus souvent parallèles dans les résultats au point de vue macroscopique. La réaction à la mélanine ferrique photométrique donne peut-être 3 o/o de résultats meilleurs que la réaction à l'Hémozoïne. Mais le choix entre les 2 réactions ne peut dès maintenant être précisé. La mélanine ferrique garde encore pour elle l'avantage de la possibilité de la photométrie d'exécution simple et très précise. La réaction macroscopique à l'hémozoïne à 5 tubes est très facile, de lecture plus commode que la Mélanofloculation macroscopique. Mais l'hémozoïne est plus sensible à des variations de pH. Le soin de la verrerie doit être rigoureux, l'acidité est catastrophique. On peut relever de rares divergences entre les résultats donnés par les 2 techniques. C'est le lot de toute sérologie Il y a intérêt toujours à pratiquer si possible les 2 réactions. Lors des divergences il sera bon s'il se peut de répéter les deux épreuves pour éliminer toute faute opératoire. L'utilité des paludofloculations est suffisamment admise pour qu'il ne soit plus nécessaire de nous étendre longuement sur cette question.

Certains se sont efforcés pour minimiser la valeur de la réaction de rassembler et d'accumuler les rares cas différents relevés dans

de nombreuses publications, cas où la réaction avait pu exceptionnellement être en défaut. Aucune autre sérologie ne résisterait actuellement à un tel procédé de critique. D'ailleurs souvent on pourrait mettre en évidence des fautes de technique, l'emploi de techniques déjà anciennes ou très différentes des nôtres ; la sécurité demandée à notre réaction ne s'accomodant pas toujours des variantes qui ont été proposées (*). Le seul point que nous devons rappeler pour terminer est le suivant :

Expression d'une infection active bien ou mal supportée, la paludofloculation peut exister dans des formes frustres et même chez des sujets de bonne santé apparente qui tolèrent le germe qu'ils recèlent (Prémunis) (6). Diverses épreuves peuvent, à l'occasion, permettre de penser que cette tolérance a pu fléchir. Nous y avons insisté dans une communication antérieure (7) à laquelle il suffira de se reporter pour se documenter sur ce sujet.

Bibliographie

(1) *Archives de l'Institut Prophylactique*, n° 3, 1937, *Revue générale de Médecine et de chirurgie de l'Afrique du Nord*. Juillet 1940.
(2) Askanazy. — *In Aschoff's lehrbuch für Pathol. Anatomie.*
(3) Warasi. — *Archiv. fur Tropen Hygiene.* Septembre 1927-Octobre 1928.
(4) Rocchi. — *Archiv. Italienne d'Histologie pathologique*, 1930 et *Revista di Malarialogia*, 1931.
(5) Congrès du Paludisme, Alger, 1930.
(6) Vialatte et Remontet. — Prémunition et réaction de Floculation de Henry. *Bul. de la Soc. de Path. Exotique*, 1930.
(7) Henry (A. F. X.) (De Constantine). — La Recherche de l'Activité Plasmodiale au cours de la Prémunition et du Paludisme Chronique. *Académie de Médecine*, 1947, p. 216.

NIVAQUINE ET PALUDRINE : POSOLOGIE CURATIVE OPTIMA

Par J. CANET (**)

Au cours de précédentes communications sur le traitement curatif du paludisme aigu par la Nivaquine (B. 3.377 R. P. ou C. 3.038 R. P.) et la Paludrine, nous avons montré que la dose

(*) C'est ainsi que Wiseman (*Lancet*, 1934) a critiqué notre méthode sans jamais l'avoir employée ayant suivi dans ses réactions la technique donnée par Greig au début de ses expériences. Il est peu logique de porter une appréciation sur une méthode dont on n'a pas fait l'essai et sans tenir compte des publications favorables de très nombreux auteurs en France et à l'Etranger.

(**) Séance du 13 avril 1949.

quotidienne de o g. 30 pendant 5 jours est en général suffisante pour juguler un accès aigu à *Pl. falciparum* ou à *Pl. vivax*.

Cette dose de o g. 30 nous avait été suggérée en partie par analogie avec les doses efficaces des anciens médicaments synthétiques (Quinacrine, Prémaline), en partie par les résultats obtenus lors de précédents essais.

Dans nos conclusions, nous confirmions la haute valeur curative de ces deux produits et plus spécialement de la Nivaquine et leur innocuité remarquable.

En raison de ce dernier caractère, nous nous proposions en outre de rechercher s'il n'y aurait pas avantage à augmenter dans de notables proportions la posologie initiale afin d'obtenir un traitement massif d'emblée, comme l'avaient proposé Decourt, Schneider et Méchali.

Dans le présent travail nous montrerons :

1° que, du point de vue curatif, les doses journalières inférieures à o g. 30 sont insuffisantes, ceci étant vrai pour la Nivaquine et encore bien davantage pour la Paludrine.

2° que les traitements d'attaque à des doses initiales supérieures à o g. 30 et notamment la posologie décroissante o g. 60, o g. 50, o g. 30 trois jours consécutifs, présentent un grand intérêt, en particulier au point de vue social.

En utilisant des doses élevées d'emblée, nous cherchions tout spécialement à atteindre les malades indigènes qui, n'ayant pas la possibilité ou refusant de se faire hospitaliser, consentaient à se présenter durant 2 ou 3 jours, rarement plus, à la consultation de l'hôpital pour y être traité.

C'est avec une réelle satisfaction que nous avons constaté que, avec la Paludrine, et encore mieux avec la Nivaquine, les posologies supérieures à o g. 30, en particulier o g. 50 ou o g. 60 par jour guérissent cliniquement en 2 ou 3 jours une forte proportion d'accès palustres et par conséquent jouent un rôle utile dans la lutte sociale contre le paludisme, notamment parmi les collectivités ouvrières des grandes exploitations agricoles de l'Indochine.

Lieu et conditions d'expérimentation.

Nos essais ont été effectués de septembre 1947 à décembre 1948 dans les mêmes conditions et dans le même milieu humain que les précédents.

Rappelons simplement que les sujets traités sont des paludéens avérés, ouvriers agricoles Vietnamiens d'origine tonkinoise, âgés

de 15 à 40 ans et travaillant depuis plusieurs années sur les plantations d'hévéas de la région de Honquan (Nord-Cochinchine) où le paludisme est hyperendémique.

Schémas de traitements curatifs.

Avec chacune des posologies expérimentées, soit pour la Nivaquine soit pour la Paludrine, 100 adultes présentant un accès palustre aigu banal (température supérieure à 38° et en présence d'hématozoaires dans le sang périphérique) ont été traités en milieu hospitalier (hôpital de Quanloi) : tous ont été soumis matin et soir à un double contrôle en ce qui concerne la température et la prise de sang sur lame.

Les comprimés ont été distribués, à l'exclusion de toute autre thérapeutique :

— en une fois le matin, pour les doses quotidiennes de 0 g. 10, 0 g. 20, 0 g. 30.

— en une ou deux fois dans la journée pour les posologies supérieures à 0 g. 30 aucune conséquence particulière n'a été relevée suivant l'une ou l'autre de ces modalités qui paraissent également efficaces.

En dehors de la dose de 0 g. 30 par jour, déjà utilisée antérieurement, trois posologies distinctes ont été expérimentées, pour la Nivaquine comme pour la Paludrine :

1° 0 g. 10 par jour soit 1 comprimé ;
2° 0 g. 20 par jour, soit 2 comprimés ;
3° posologie massive à raison de 0 g. 60 (6 comprimés) le 1er jour, 0 g. 50 (5 comp.) le 2e jour puis 0 g. 30 (3 comp.) les trois jours suivants.

Enfin, quelques malades ont également été traités par 0 g. 60 durant 5 jours consécutifs et quelques autres par 0 g. 70, 0 g. 80 et même 1 g. par jour.

Résultats.

Pour chacun des deux synthétiques, les résultats obtenus sont établis comparativement, posologie par posologie, dans les tableaux suivants dont le premier exprime l'efficacité des doses considérées sur la température et le second l'influence de ces mêmes doses sur la disparition des hématozoaires.

Dans chaque catégorie, parmi les 100 malades traités, 90 présentent des accès à *Pl. falciparum* et 10 à *Pl. vivax*.

TABLEAU I

Disparition de la fièvre.

	Nivaquine. Posologies expérimentées				Paludrine. Posologies expérimentées			
	0 g. 10 par jour. 100 malades	0 g. 20 par jour. 100 malades	0 g. 30 par jour. 100 malades	0 g. 60 1er jour 0 g. 50 2e jour 0 g. 30 les 3 jours suivants. 100 malades	0 g. 10 par jour. 100 malades	0 g. 20 par jour. 100 malades	0 g. 30 par jour. 100 malades	0 g. 60 1er jour 0 g. 50 2e jour 0 g. 30 les 3 jours suivants. 100 malades
1	—	—	—	—	—	—	—	—
2	28 mal. 28 0/0	36 mal. 36 0/0	64 mal. 64 0/0	72 mal. 72 0/0	11 mal. 11 0/0	26 mal. 26 0/0	36 mal. 36 0/0	36 mal. 36 0/0
3	37 mal. 37 0/0	32 mal. 32 0/0	30 mal 30 0/0	24 mal. 24 0/0	37 mal. 37 0/0	28 mal. 28 0/0	31 mal. 31 0/0	40 mal. 40 0/0
4	26 mal. 26 0/0	25 mal. 25 0/0	3 mal. 3 0/0	4 mal. 4 0/0	31 mal. 31 0/0	28 mal. 28 0/0	19 mal. 19 0/0	16 mal. 16 0/0
5	6 m l. 6 0/0	5 mal. 5 0/0	2 mal. 2 0/0	—	9 mal. 9 0/0	11 mal. 11 0/0	11 mal. 11 0/0	8 mal. 8 0/0
6	3 mal. 3 0/0	2 mal. 2 0/0	1 mal. 1 0/0	—	9 ma . 9 0/0	4 mal. 4 0/0	3 mal. 3 0/0	—
7	—	—	—	—	3 mal. 3 0/0	3 ma 3 0/0	—	—
Total.	100 mal. 100 0/0	100 mal. 100 0/0	100 mal. 100 0/0	100 mal. 100 0/0	100 mal. 100 0/0	100 mal 100 0/0	100 mal. 100 0/0	100 mal. 100 0/0

TABLEAU II

Disparition des hématozoaires.

	Nivaquine				Paludrine			
	o g. 10 par jour. 100 malades	o g. 20 par jour. 100 malades	o g. 30 par jour. 100 malades	o g 60 1er jour o g. 50 2e jour o g. 30 les 3 jours suivants. 100 malades	o g. 10 par jour. 100 malades	o g. 20 par jour. 100 malades	o g. 30 par jour. 100 malades	o g. 60 1er jour o g. 50 2e jour o g. 30 les 3 jours suivants. 100 malades
1	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	2 mal. 2 o/o	—	—	—	—
3	6 mal. 6 o/o	21 mal. 21 o/o	23 mal. 23 o/o	46 mal. 46 o/o	—	11 mal. 11 o/o	20 mal. 20 o/o	24 mal. 24 o/o
4	11 mal. 11 o/o	27 mal. 27 o/o	51 mal. 51 o/o	42 ma. 42 o/o	9 mal. 9 o/o	26 mal. 26 o/o	38 mal. 38 o/o	44 mal. 44 o/o
5	29 mal. 29 o/o	30 mal. 30 o/o	22 mal. 22 o/o	6 mal. 6 o/o	16 mal. 16 o/o	34 mal. 34 o o	27 mal. 27 o/o	24 mal. 24 o/o
6	28 mal. 28 o/o	19 mal. 19 o/o	3 mal. 3 o/o	4 mal. 4 o/o	15 mal. 15 o/o	20 mal. 20 o/o	13 mal. 13 o o	8 mal. 8 o/o
7	17 mal. 17 o/o	2 mal 2 o/o	1 mal. 1 o/o	—	26 mal. 26 o/o	6 mal. 6 o/o	2 mal. 2 o/o	—
8	6 mal. 6 o/o	1 mal. 1 o/o	—	—	23 mal. 23 o/o	3 mal. 3 o/o	—	—
9	3 mal. 3 o/o	—	—	—	11 mal. 11 o/o	—	—	—
Total.	100 mal. 100 o/o	100 mal. 100 o/o	100 mal. 100 o/o	100 ma. 100 o o	100 mal. 100 o/o	100 mal. 100 o/o	100 mal. 100 o/o	100 mal. 100 o/o

Résumé et conclusion

I. Une première série de recherches, précédemment publiées, nous a montré la remarquable efficacité de la Paludrine et plus spécialement de la Nivaquine (Nivaquine B, ou Résoquine, Nivaquine C. ou Sontoquine) utilisées à la dose quotidienne de o g. 30 pendant 5 à 6 jours consécutifs, dans le traitement curatif de l'accès palustre de moyenne gravité à *Pl. falciparum* ou à *Pl. vivax*.

II. En complément de ces recherches, nous avons entrepris de nouveaux essais en vue d'établir :

— d'une part, la valeur curative des doses quotidiennes de Nivaquine et de Paludrine *inférieures à o g. 30*, c'est-à-dire de o g. 10 et o g. 20,

— d'autre part, celle des doses supérieures à o g. 30, notamment o g. 50 et o g. 60, ces posologies massives d'emblée, rendues possibles par l'innocuité des deux produits expérimentés, pouvant offrir en effet un intérêt particulier au point de vue social.

Ces essais ont porté pour chaque posologie étudiée, sur 100 Tonkinois adultes hospitalisés pour accès palustre typique (90 o/o à *Pl. falciparum*, 10 o/o à *Pl. vivax*). Ils ont confirmé dans l'ensemble notre façon de voir initiale.

III. Les résultats sont les suivants :

1° Avant tout, pour chaque posologie utilisée, on retrouve avec une remarquable constance, *la supériorité curative incontestable de la Nivaquine sur la Paludrine*, déjà signalée précédemment, quelle que soit la posologie prescrite, la Nivaquine agit, à dose égale sur la température et sur le *Plasmodium* plus rapidement et plus régulièrement que la Paludrine;

2° Les doses quotidiennes inférieures à o g. 30, c'est-à-dire o g. 10 et o g. 20 ne sont pas totalement inefficaces : elles possèdent incontestablement une certaine activité, notamment sur la température et surtout marquée pour la Nivaquine. Toutefois elles sont nettement inférieures à la dose de o g. 30 et insuffisantes pour juguler un accès palustre aigu dans de bonnes conditions : elles agissent plus lentement et irrégulièrement ;

3° L'efficacité de la Nivaquine et de la Paludrine est, d'une façon générale en rapport avec la quantité de produit utilisée, mais elle n'est pas exactement proportionnelle à ces doses : c'est en effet entre o g. 20 et o g. 30 que, dans les trois premiers jours du traitement, la différence est la plus importante, proportionnellement plus nette qu'entre o g. 10 et o g. 20 d'une part, o g. 30 et o g. 60 de l'autre ;

4° La dose de o g. 30 apparaît définitivement comme régulièrement très efficace : elle doit bien être considérée comme la dose nécessaire et suffisante pour juguler un accès palustre aigu, c'est-à-dire à la fois comme la dose la plus économique et la plus active dans la majorité des cas, capable de guérir cliniquement et parasitologiquement en 4 à 6 jours un accès franc typique (4 à 6 jours au maximum pour la Nivaquine, 5 à 7 jours pour la Paludrine) ;

5° Les doses supérieures à o g. 30 sont d'une efficacité nettement supérieure à celle-ci, quoique non proportionnelle. La posologie journalière de o g. 60, sans présenter une efficacité deux fois plus élevée

que celle de o g. 30, est cependant beaucoup plus active que cette dernière.

Pour la Paludrine la cure de o g. 60 pendant 5 ou 6 jours est à conseiller en matiere de dose massive. Pour la Nivaquine, il ne semble pas qu'il y ait lieu de dépasser la dose décroissante à haute posologie initiale comportant o g. 60 le 1er jour, o g. 50 le 2e jour, o g. 30 les trois jours suivants, qui permet de juguler complètement en 3 à 4 jours la grande majorité des accès aigus. Cette derniere posologie nous paraît convenir tout particulièrement du point de vue social

En définitive, compte tenu des résultats exposés plus haut et de la différence d'efficacité entre les deux synthétiques expérimentés, nous avons adopté, dans la pratique courante, les traitements types suivants :

a) *en milieu hospitalier* lorsqu'il s'agit d'accès banaux :

— avec la Nivaquine : o g. 30 par jour pendant 5 jours,

— avec la Paludrine : o g. 30 par jour pendant 6 jours.

b) *dans le cas d'accès grave*, ou pour répondre aux exigences particulières d'ordre social des consultations hospitalieres suivies de traitements ambulatoires, à celles des dispensaires antimalariens, des postes isolés. des traitements sur place des chantiers :

— avec la Nivaquine : o g. 60 le 1er jour, o g. 50 le 2e jour et o g. 30 les trois jours suivants,

— avec la Paludrine : o g. 60 par jour, 5 à 7 jours consécutifs; étant bien entendu que nombre de ces traitements seront interrompus inconsidérément du 2e au 4e jour par les intéressés eux-mêmes.

Il n'y a pas avantage à dépasser ces posologies massives :

6° Enfin, ces essais nous ont confirmé la parfaite innocuité de la Paludrine et de la Nivaquine, même à des posologies supérieures à o g. 60 et prolongées pendant une semaine et même davantage. Cette innocuité rend possibles les *traitements d'attaque massifs*, qu'ils soient curatifs ou préventifs et présentent, d'un point de vue social, un très gros progrès par rapport aux anciens synthétiques.

Signalons toutefois, en ce qui concerne la Nivaquine, et ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de l'indiquer, que certains sujets (environ 4 à 5 o/o) présentent au 2e ou 3e jour du traitement, à partir d'une posologie journalière de o g. 30 un certain degré d'insomnie auquel on remédie d'ailleurs facilement par un hypnotique léger quelconque.

Il convient en outre d'insister sur le fait que ces traitements massifs agissent particulièrement bien sur les symptômes banaux qui accompagnent l'accès palustre : courbature, céphalée, rachialgie, etc... ce qui constitue une excellente propagande aupres des malades indigènes

(Travail du Service Médical des Terres-Rouges, Cochinchine).

Références bibliographiques

Canet (J.). — Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par un nouveau médicament synthétique : la Nivaquine ou 3.038 R. P , *in Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet-août 1948, t. 41, nos 7-8, p. 527.

Canet (J.). — Essais du traitement curatif du paludisme aigu par un nouveau dérivé synthétique : la Nivaquine C., *in Bull. Soc. Path. Exot.*, septembre-octobre 1948, t. 41, nos 9-10, p. 584 à 588.

CANET (J.). — Essais de traitement curatif du paludisme aigu par la Paludrine en Indochine, *in Bull. Soc. Path. Exot.*, novembre-décembre 1948, t. 41, nos 11-12, p. 690 à 696.
CANET (J.). — Efficacité comparée de la Nivaquine et de la Paludrine dans le traitement curatif de l'acces palustre aigu en Indochine, *in Bull. Soc. Path Exot.*, novembre-décembre 1948, t. 41, nos 11-12, p. 661-665.
CANET (J.). — Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine méridionale par la Nivaquine B (Résoquine) et la Paludrine à paraître. *Soc. Path. Exot.*
DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4(diéthylaminopentyl) amino-7 chloroquinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 13 mars 1946.
DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-méthyl-7-chloro-4(diéthylaminopentyl) amino-quinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, mai-juin 1947.
SCHNEIDER (J.), LARABI et BALTI. — Prophylaxie collective du paludisme par la Nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou (Tunisie). *Soc. de Path. Exot.*, 12 mars 1947.
SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme. Etude de l'activité comparée de 4 nouveaux dérivés synthétiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 février 1947.
SCHNEIDER (J), DECOURT (PH.) et MÉCHALI (D.). — Nouveaux médicaments du paludisme. Etude comparée de leur activité dans le traitement curatif et en prophylaxie. IVe Congrès des Maladies Tropicales et du paludisme (Washington, 10-18 mai 1948).

Discussion.

M. PLOYÉ. — Parmi les inconvénients majeurs de la quinacrine il faut compter les psychoses. Sans la discipline militaire il est bien difficile de faire accepter la quinacrine prophylactique.

RECHERCHES EFFECTUÉES EN IRAN SUR *THEILERIA ANNULATA* DSCHUNKOWSKY ET LUHZ, ET SA TRANSMISSION DANS LES CONDITIONS NATURELLES OU EXPÉRIMENTALES

Par L. P. DELPY (*)

Les theilerioses ont été si parfaitement étudiées à l'Institut Pasteur d'Algérie par EDM. SERGENT, DONATIEN, PARROT et LESTOQUARD (1), qu'il serait sans intérêt de faire l'étude d'ensemble de la theileriose bovine d'Iran, identique à celle d'Afrique du Nord.

(*) Séance du 12 janvier 1949

C'est donc seulement la partie originale de nos recherches que nous résumerons ici.

Dès 1932 (2), j'avais constaté la présence, dans le sang des bovins iraniens de plusieurs hématozoaires, dont deux *Theileria* l'une identique à *T. mutans*, l'autre à *T. dispar* Edm. Sergent et al. 1924.

La détermination de cette dernière espèce, fut faite d'abord sur des bases purement morphologiques, et avec hésitation. En effet, il était admis à l'époque, que *T. dispar* ne persistait pas dans le sang des sujets guéris (3), et nous ne pouvions qu'être surpris de trouver ce parasite chez presque tous les bovins en bonne santé, pourvu que les examens soient suffisamment attentifs. Un second fait paradoxal, était l'extrême rareté de la theileriose-maladie. C'est tout à fait exceptionnellement en effet que nous vîmes des accès aigus, et si nous inoculions même à forte dose, le sang de ces accès aigus à des animaux dont les hématies même après examen prolongé ne présentaient pas de *Theileria*, le résultat restait négatif. Enfin, si ces sujets non réagissants étaient splectomisés, on assistait à la multiplication des formes sanguines, mais sans accès clinique.

Ces faits nous conduisirent à admettre que les bovins iraniens acquéraient dès leur jeune âge un état définitif de prémunition, qui ne comportait que de très rares défaillances et dont le processus restait à élucider.

Des recherches expérimentales ne purent être entreprises d'emblée. Tous les bovins dont nous pouvions disposer étant en état de prémunition, il fallait créer un élevage de veaux neufs, strictement protégés contre les tiques.

Il fallait aussi déterminer les tiques de l'Iran, qui n'avaient jamais été étudiées. Il fallait enfin obtenir par la méthode des élevages de laboratoire, des réserves de tiques neuves, aux divers stades, pour rechercher les espèces aptes à transmettre la theileriose.

Nos recherches étaient donc peu avancées, lorsqu'en printemps de 1935, le Ministère de l'Agriculture importa 16 bovins reproducteurs achetés en France. Dans la quinzaine qui suivit leur arrivée, tous avaient contracté la theileriose, et à la fin du premier mois, 12 étaient morts.

Un an plus tard, furent importés d'URSS, cinq bovins de race Schwitz, nés dans le Caucase, et donnés comme prémunis contre la theileriose de cette région. Après 1 mois, quatre d'entr'eux étaient en accès aigu. L'un mourut, les trois autres guérirent, sans doute grâce au traitement institué (transfusions, gonacrine, etc.). Le cinquième, mis à l'abri des tiques, fut inoculé

avec 20 cm³ de sang d'un de ses congénères convalescent. Il fit un accès sans gravité suivi de guérison.

Je ne reviendrai pas sur le détail de ces expériences involontaires, qui ont été relatées ailleurs (4). Elles nous enseignèrent que notre *Theileria* était, par son action pathogène indifférenciable de *T. dispar*, qu'elle était transmise par des *Hyalomma* (seul genre trouvé sur les malades mais dont l'espèce restait à déterminer), et qu'il était inutile de vouloir entreprendre l'amélioration zootechnique des bovins du pays, aussi longtemps que l'immunisation contre la theileriose ne serait pas réalisable. Des recherches actives se trouvaient désormais justifiées et elles furent menées avec les moyens nécessaires.

Identification de la « Theileria » iranienne

a) L'étude comparative de la morphologie des *Theileria* bovines pathogènes d'Afrique du Nord, d'Asie mineure et d'URSS, montre une identité complète. Notre parasite fut d'ailleurs déterminé *T. dispar* par Donatien et Lestoquard, et *T. annulata* par notre collègue Mac Hattie qui dirigeait à l'époque le laboratoire de Bagdad.

b) Des *Hyalomma* sp. gorgés aux stades larvaire et nymphal sur des malades iraniens, furent envoyés à Alger. Placés sur des veaux de la race d'Aubrac, ils transmirent une theileriose identique à la theileriose algérienne. La souche, entretenue à Alger par passages, fut inoculée à des veaux préalablement prémunis contre *T. dispar*. souche Kouba. Ces animaux firent des accès thermiques et parasitaires sans gravité.

De nouvelles expériences effectuées à Alger et à Hessarak confirmèrent que les deux souches, donnent l'une contre l'autre une prémunition marquée, attestant leur parenté antigénique (5). Cette parenté est encore prouvée par une expérience du professeur E. Brumpt qui infesta à Paris, une génisse avec des *Hyalomma* que je lui avais envoyés.

Après guérison cette génisse fut soumise aux piqûres d'une trentaine de *Hyalomma* infestés en Algérie, et ne présenta aucune réaction.

c) Il ne restait donc plus, pour différencier *T. dispar*, de la *Theileria* d'Iran que deux caractères : Le premier était que *T. dispar*. semblait disparaître du sang des animaux guéris, tandis que notre *Theileria* y restait présente (1 à 10 parasites pour 1.000 hématies). Cette différence fut supprimée lorsque nos collègues d'Alger constatèrent que *T. dispar*. persiste également dans le sang après guérison, mais y est très rare.

Le second caractère était qu'en Algérie on considérait que *T. dispar* ne pouvait être transmise que par une seule espèce de *Hyalomma* (6), déterminée par Senevet *H. mauritanicum* (7 et 8), et qui n'avait été trouvée qu'en Afrique du Nord. Nous avons montré (9) qu'il s'agissait là d'un malentendu attribuable à la confusion qui régnait à l'époque dans la systématique des *Hyalomma*.

En réalité, *T. dispar* comme notre *Theileria* peut être transmise par plusieurs espèces de *Hyalomma*. La transmission par *H. mauritanicum* est assurément la plus commune en Algérie, mais *H. mauritanicum* est en réalité *H. detritum*, espèce cosmopolite qui se trouve jusque dans les Balkans et en URSS.

En conclusion, il n'existe vraiment aucune différence entre *T. dispar* et la *Theileria* étudiée dans toute l'Asie mineure (10), aux Indes, dans le Caucase (*) et en URSS. Cette *Theileria* étant connue dans ces régions sous le nom *T. annulata* Dschunkowsky et Lühz 1904 (11), nous attribuons ce nom à la *Theileria* iranienne.

Il semble ainsi que la famille des *Theileriidæ*, puisse être réduite à trois espèces : *T. parva* d'Afrique du Sud, qui possède des caractères bien distincts, *T. annulata* du bassin méditerranéen d'Asie et d'URSS, enfin l'espèce cosmopolite non pathogène, *T. mutans*.

Transmission de « T. annulata » par les « Hyalomma »

Pour obtenir des animaux d'expérience certainement neufs, nous avons placé dans des étables à l'épreuve des tiques (modèle de l'Institut Pasteur d'Algérie) (6), des vaches sur le point de mettre bas, et préalablement débarrassées de leurs parasites. Les veaux furent laissés dans le box de leur mère depuis leur naissance jusqu'à la fin de l'expérience. En ce qui concerne les tiques, nous avons constamment disposé de nombreux lots, élevés au laboratoire en partant de femelles gravides capturées en Iran ou en d'autres pays.

Ces élevages nous ont permis, non seulement d'étudier à l'abri des erreurs, la transmission de *T. annulata*, mais aussi de faire

(*) Le cas mentionné plus haut, des cinq bovidés du Caucase considérés comme prémunis contre la theileriose, et qui ont fait des accès aigus peu de temps après leur arrivée en Iran, permettrait de penser que les *Theileria* des deux pays sont différentes. En réalité, il fut démontré que ces animaux provenaient d'une région exempte de theileriose, mais n'avaient pas été pré-

une révision du genre *Hyalomma*, dont tous les biologistes qui avaient à s'occuper de ces parasites, sentaient la nécessité.

Les espèces iraniennes de *Hyalomma* sont selon la classification que je propose (12) *H. excavatum* C. L. Koch, 1844, *H. savignyi* (Gervais), *H. rufipes glabrum* L. P. Delpy, *H. detritum* P. Schulze, *H. dromedarii* C. L. Koch et *H. brumpti* L. P. Delpy. Sur ces six espèces, les quatre premières ont permis de transmettre expérimentalement la theileriose (14 et 15). Ces quatre espèces existent en Afrique du Nord et l'identité de *H. mauritanicum* Senevet avec *H. detritum* P. Schulze, ne fait aucun doute.

La souche Algérienne (*Theileria dispar*), a été transmise en Iran par *H. detritum* et *H. excavatum*. Quant à la souche Iranienne, elle a été transmise en Iran et en Algérie par *H. detritum* et *H. savignyi* (qui étaient déterminées par Senevet *H. mauritanicum* et *H. ægyptium*) et par *H. excavatum*.

Le mode de transmission varie avec le nombre d'hôtes nécessaires à l'évolution de l'ixode, mais un fait reste constant, c'est la non transmission du virus, de la femelle infectée à sa descendance. Ce fait a été constaté en premier lieu par Edm. Sergent et ses collaborateurs en ce qui concerne *H. detritum*, et je l'ai observé chez les autres espèces.

Kornienko et Schmuireva (1944) (13) ont signalé que chez *H. turkmneniense* Olenev, 1931, *T. annulata* est transmise par l'œuf de la mère à la larve, mais les deux expériences sur lesquelles se basent les auteurs ne sont pas probantes. Dans la première il se serait écoulé plusieurs mois entre les piqûres des larves présumées infestantes, et l'apparition des *Theileria* chez les sujets piqués. On ne peut donc admettre une relation de cause à effet. Dans la seconde, la theileriose qui fut transmise ne s'est manifestée que par la présence de « corps theileriens » dans le sang pendant 5 à 6 jours. La tique incriminée, *H. turkmeniense* Olenev, est à mon avis *H. excavatum* C. L. Koch, qui est en Asie mineure le vecteur le plus commun de la theileriose. Or, je n'ai jamais réussi à transmettre *T. annulata* avec des larves de *H. excavatum* issues de femelles infestées.

Les tiques qui évoluent sur deux hôtes s'infestent aux stades larvaire et nymphal, qui se passent sur le même animal, et peuvent infester le nouvel hôte sur lequel elles se fixent à l'état adulte. C'est le cas de *H. detritum* et (en général) de *H. savignyi* et *H. rufipes glabrum*. Les tiques qui évoluent sur trois hôtes s'infestent à l'état larvaire comme à l'état nymphal, et peuvent infester au stade nymphal, comme au stade adulte. C'est le cas de *H. excavatum*.

La fréquence saisonnière de la theileriose dans les divers pays est en relation évidente avec l'évolution des *Hyalomma* qui la

transmettent. Nos collègues de l'Institut Pasteur d'Algérie ont bien étudié le comportement de *H. detritum* (syn. : *H. mauritanicum*), qui évolue sur deux hôtes (6). Leurs conclusions sont dans l'ensemble valables pour les tiques à deux hôtes d'Asie mineure : *H. detritum*, *H. savignyi*, *H. rufipes glabrum*.

L'espèce à trois hôtes *H. excavatum* qui peut infester dès l'état nymphal, constitue un danger du printemps à l'hiver.

Au printemps, sortent de leurs refuges hibernaux, les jeunes adultes avides de nourriture. Ils infestent à coup sûr les animaux neufs qu'ils attaquent, parce qu'ils ont pris leurs repas larvaires et nymphaux au cours de l'automne précédent, époque où le sang de tous les bovidés renferme des *Theileria*. Ces adultes donnent naissance à une génération dont le cycle est bref, et peut venir à terminaison au cours de l'été. Enfin, dans des circonstances favorables, les adultes gorgés à la fin de l'été donnent une descendance qui hibernera au stade nymphes gorgées ou adultes à jeun. Ainsi les animaux sont constamment exposés aux attaques des stades nymphaux ou adultes, infestants.

Réceptivité des bovins iraniens

Nous avons étudié la réceptivité sur de jeunes veaux élevés à l'abri des tiques, et soumis à l'infestation soit par piqûre de *Hyalomma* expérimentalement infestés, soit par l'inoculation de matériel virulent. Dans ces conditions, 100 o/o des sujets contractent la theileriose, et la mortalité atteint 30 o/o (14). Ces résultats, ne concordent pas avec ce que l'on observe dans les troupeaux, où, comme nous l'avons vu, la theileriose maladie est exceptionnelle.

Nous avons alors réalisé des expériences nouvelles, dans des conditions où l'intervention de l'expérimentateur a été réduite au minimum. Des animaux provenant de régions situées à plus de 2.000 m. d'altitude, et où nous avions fortuitement constaté qu'il n'existe ni *Hyalomma* ni theileriose, ont été transportés à 1.200 m., dans des pâturages voisins de l'Institut et où abondent les *Hyalomma*. Nous avons pu ainsi observer plus de 800 animaux en 4 ans. Les résultats détaillés concernant l'année 1937, ont été publiés en 1946 (14). Les résultats d'ensemble peuvent être résumés comme suit.

En moyenne sur 100 veaux neufs, 35 ont contracté la theileriose dans un délai de 1 mois après leur arrivée dans les pâturages à *Hyalomma*. Nous donnons dans le tableau I, les nombres moyens obtenus en observant pendant 45 jours des lots successifs d'animaux. Lorsque nous écrivons, par exemple, qu'en mai, 10 o/o des animaux

sont infestés, nous voulons dire que sur 100 veaux laissés du 1[er] au 30 mai dans des enclos infestés, puis passés à d'autres services où ils étaient peu exposés aux piqûres des tiques, 10 ont été reconnus atteints de theileriose avant le 15 juin. Nous admettons en effet que la durée maxima de l'incubation est de 15 jours.

TABLEAU I. — *Fréquence de la theileriose, et des divers types d'accès theileriens chez des veaux neufs exposés à l'infestation naturelle pendant 1 mois. Pour la définition des différents accès*, voir L. P. DELPY 1946 (14).

Mois	Sur 100 exposés : Infestes	Sur le nombre d'infestés ramené a 100			
		Accès typiques	Acces thermiques	Infections latentes	Mortalité
Mai . . .	10	40	40	20	10
Juin . . .	40	55	31	15	5
Juillet . . .	64	44	18	38	5
Août	55	11	11	78	1
Septembre . .	38	8	13	79	0
Octobre . . .	19	0	8	92	0
Novembre . .	20	0	0	100	0

Les accès thermiques seraient passés inaperçus si les températures n'avaient été prises chaque jour. Ils se sont toujours accompagnés de la présence de formes schizogoniques dans les cellules du S. R. E. Les infections latentes n'ont pu être décelées que par des examens de sang journaliers. Nous ne pouvons être très précis en ce qui concerne la présence des formes schizogoniques, parce qu'il était impossible de ponctionner chaque jour la rate ou les ganglions de tous les sujets dont la température était normale. Les formes sanguines apparaissaient insidieusement, et à ce moment, les formes schizogoniques étaient généralement absentes, parfois présentes, mais rares. Les accès typiques, ou thermiques, prédominent au printemps. Les infections latentes, en été, surtout en automne. Nous ne sommes pas en mesure d'expliquer ce phénomène, qui a été discuté dans notre travail de 1946. Remarquons toutefois que les accès typiques s'observent à l'époque où les animaux sont piqués par des tiques à évolution lente (tiques à deux hôtes, ou tiques à trois hôtes ayant passé l'hiver).

Les maladies bénignes au contraire s'observent au cours des mois où pullule *H. excavatum*, dont les nymphes peuvent être infestantes quelques semaines après qu'elles se sont infestées à l'état larvaire. Il pourrait donc y avoir une relation entre la durée de l'évolution du protozoaire chez la tique, et son action pathogène.

Prémunition de bovins de race étrangère

Abstraction faite de leur intérêt scientifique, les recherches poursuivies de 1932 à 1939, avaient un objet d'intérêt pratique évident. Le Service iranien de l'élevage, et les producteurs de lait, estimaient nécessaire d'améliorer les races locales par croisement avec certaines races étrangères. Les tentatives de 1935 et 1936 avaient démontré que les reproducteurs étrangers, dont l'importation était difficile et coûteuse, n'avaient que peu de chances d'échapper à la mort. Nos expériences avaient également montré que même à l'intérieur du pays il n'était pas sans danger de déplacer les bovins d'une province à l'autre, et certains sceptiques l'avaient vérifié à leurs dépens. Ainsi, une partie importante du programme agricole national avait dû être différée.

Lorsque nous eûmes acquis la conviction en 1939, que les *Theileria* d'Algérie et d'Asie mineure étaient identiques, et qu'elles prémunissaient l'une contre l'autre, nous prîmes la responsabilité d'une nouvelle tentative d'importation. Cette tentative devait être basée sur la prémunition des animaux, en France, avec le virus-vaccin et par la méthode de l'Institut Pasteur d'Algérie En effet, nous savions que dès leur débarquement en Asie mineure, les animaux seraient exposés à l'infestation. Ils devaient donc nécessairement être prémunis avant leur embarquement. D'autre part, nous ne disposions pas en Iran de souches modifiées par de nombreux passages, et présentant l'innocuité relative de la souche Kouba de l'Institut Pasteur d'Algérie. Enfin, eussions-nous disposé à Hessarak d'une souche maniable, qu'il eut été impossible de transporter le sang vaccinal en France et de l'utiliser, avant qu'il fut devenu inactif.

Il fut donc nécessaire d'établir un plan d'ensemble très précis, et le succès ne fut possible que grâce à la compétence exceptionnelle de notre collègue et ami A. Donatien, qui réussit à prélever et à expédier, au jour et à l'heure prévus le matériel immunisant de virulence convenable.

Malgré de nombreuses difficultés matérielles et des accidents imprévisibles, 48 bovins sur 50 furent prémunis avec succès, et introduits en Iran en septembre 1939.

Les 48 bovins furent placés dans une région où abonde *H. excavatum*, et où la theileriose est endémique, et il ne fut pris aucune mesure sérieuse pour les soustraire aux piqûres des tiques.

Dès le printemps suivant (avril 1940) deux animaux qui n'avaient pu recevoir qu'une dose vaccinale insuffisante firent un accès mortel

de theileriose. Ils peuvent être considérés comme témoins. Tous les autres restèrent en parfaite santé et ont pu être utilisés pour la reproduction, en divers points du pays.

Ainsi, la méthode de prémunition que nous devons aux belles recherches d'EDMOND SERGENT et de ses collaborateurs, A. DONATIEN L. PARROT et F. LESTOQUARD, s'est révélée aussi efficace en Iran qu'en Algérie, malgré des conditions de réalisation exceptionnellement difficiles. Si l'on tient compte que nous ne disposons d'aucun traitement spécifique contre la theileriose, les longues recherches préliminaires qui ont porté sur l'agent pathogène, les arthropodes vecteurs, et les réservoirs de virus, se trouvent justifiées.

RÉSUMÉ

1. La theileriose bovine qui existe sur tout le haut plateau iranien et vraisemblablement dans toute l'Asie mineure au-dessous de 1.500 m. d'altitude, est causée par *Theileria annulata* Dschunkowsky et Lühz, 1904. Cette *Theileria* est identique à *T. dispar* Edm. Sergent, A. Donatien, L. Parrot, F. Lestoquard, E. Planturеux et H. Rougebief, 1924. Les souches d'Asie mineure et d'Afrique du Nord prémunissent les unes contre les autres.

2. *T. annulata* est transmise en Afrique comme en Asie par quatre espèces de *Hyalomma*, à savoir : *H. detritum* P. Schulze (syn. : *H. mauritanicum* Senevet), *H. savignyi* (Gervais), *H. rufipes glabrum* L. P. Delpy, et *H. excavatum* C. L. Koch. La confusion qui régnait dans la systématique des *Hyalomma*, a conduit l'auteur à une révision du genre qui a permis d'appliquer les noms spécifiques à des entités biologiques bien définies. Dans chaque pays, une ou plusieurs de ces espèces joue un rôle prédominant. Leur biologie est en relation étroite avec l'épidémiologie de la theileriose. Dans aucune espèce, *T. annulata* n'est transmise par l'œuf de la mère infestée à sa descendance, et par conséquent les larves ne sont jamais infestantes.

3. Les bovins indigènes sont relativement résistants à l'infestation naturelle et contractent dès leur jeune âge une theileriose bénigne qui leur confère une prémunition définitive. Par contre les bovins d'origine européenne sont très sensibles, et contractent dès leur arrivée en Asie mineure, des infestations graves, le plus souvent mortelles.

4. Quarante huit bovins Européens ont été prémunis en France avec le virus-vaccin de l'Institut Pasteur d'Algérie, et ont été placés en Iran dans une localité où la theileriose est endémique. Deux vaccinés avec des doses insuffisantes sonts morts de theileriose.

Les autres ont résisté les années suivantes. L'importation de bovins reproducteurs, considérée comme indispensable, peut être réalisée sous le couvert de la prémunition.

Institut d'Etat des sérums et vaccins
Hessarek (Iran).

Bibliographie

1. Sergent (Edm.), Donatien (A.), Parrot (L.) et Lestoquard (F.). — *Etude sur les piroplasmoses bovines.* Edité par l'Institut Pasteur d'Algérie, Alger, 1945.
2. Delpy (L. P.). — Agents pathogènes observés en Iran dans le sang des animaux domestiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, **29**, pp. 157-161.
3. Sergent (Edm.) et al. — Etudes expérimentales sur les piroplasmoses bovines d'Algérie. *Annales Inst. Pasteur Paris*, 1924, **38**, pp. 273-304.
4. Delpy (L. P.). — Les theilerioses bovines en Iran. *Arch. Inst. Past. Algerie*, 1937, **15**, pp. 225-264, et *Arch. Inst. Hessarak*, fasc. **1**, pp. 78-117.
5. Sergent (Edm.) et al. — Parenté des theilerioses bovines iranienne et algérienne démontrée par l'épreuve des prémunitions croisées. *Arch. Inst. Past Algérie*, 1939, **17**, pp. 301-319 et *Etudes sur les piroplasmoses bovines* (voir réf. 1), pp. 486-537.
6. Sergent (Edm.) et al. — La transmission naturelle de la Theileriose bovine dans l'Afrique du Nord. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1931, **9**, pp. 527-595.
7. Senevet (G.). — Les espèces Algériennes du genre *Hyalomma. Arch. des Inst. Pasteur d'Afrique du Nord*, 1922, **2**, pp. 392-418.
8. Senevet (G.). — *Hyalomma mauritanicum* et *H. lusitanicum. Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1928, **6**, pp. 35-41.
9. Delpy (L. P.). — Révision par des voies expérimentales du genre *Hyalomma. Ann. de parasitologie*, 1946, **21**, pp. 267-293.
10. Sergent (Edm.) et al. — Theilerioses bovines de l'Afrique du Nord et du proche Orient. *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1935, **13**, p. 472 et 1937, *ibid.*, **15**, pp 58-69.
11. Dschunkowsky et Lühz. — Die Piroplasmosen der Rinder. *Centralbl. Bakt. I, Abt.*, 1904, **35**, p. 486.
12. Delpy (L. P.). — Révision par des voies expérimentales du genre *Hyalomma*. 2e partie. A paraître dans les *Annales de parasitologie*, 1949.
13. Kornienko et Schmuireva. — *Veterinaryia*, 1944, **26**, p. 44.
14. Delpy (L. P.). — Nouvelles recherches sur la theileriose bovine pathogène en Iran. *Arch. Inst. Hessarak*, 1946, fasc. **4**, pp. 79-107.
15. Delpy (L. P.) — Nouvelles recherches sur la theileriose bovine pathogène en Iran. *Suite. Ibid.*, 1947, fasc. **5**, pp. 14-32.
16. Adler et Muhsam (Feldman). — *Refuah Veterinarith*, 1946, **3**, pp. 91-94.
17. Adler et Muhsam (Feldman). — *Parasitology*, 1948, **39**, pp. 95-101.

NOTIONS NOUVELLES SUR LE TRAITEMENT DE L'AMIBIASE INTESTINALE

Par M. MONNEROT-DUMAINE (*)

Trois années de surexpertises au Centre de Réforme de Paris, au cours desquelles nous avons interrogé chaque amibien sur les traitements qu'il a subis, nous ont permis de constater qu'il n'était pas superflu d'attirer à nouveau l'attention des praticiens sur les récents progrès de la thérapeutique anti-amibienne.

D'autre part, comme en 1914-1918, et à une plus grande échelle encore, l'amibiase a été une grande cause de morbidité des armées pendant la dernière guerre et une grande cause d'invalidité et de réforme; en outre, elle a été largement disséminée, redevenant ainsi une maladie à peu près cosmopolite, si bien qu'il y a peu de praticiens qui n'aient l'occasion d'en voir dans leur clientèle.

Non seulement l'amibiase a été fréquente et répandue en 1939-1945 (elle a été fréquente dans les camps de prisonniers et de déportés en Allemagne et en Pologne), mais elle a été parfois d'une haute gravité : on a observé, en particulier dans les camps de prisonniers faits en Malaisie par les Japonais, des dysenteries amibiennes chroniques ulcéreuses et cachectisantes rarement observées.

Il faut combattre le concept : *amibiase = émétine, longtemps émétine*. Que d'amibiens chroniques, anciens, porteurs de quelques rares kystes, parfois même déparasités mais encore colitiques se voient à répétition, pendant des années, assaillis de séries d'émétine par les divers médecins qu'ils ont consultés ! Or, l'émétine est dangereuse.

Dangers de l'émétine. — Certes l'émétine est un des meilleurs amœbicides ainsi que des recherches expérimentales nouvelles viennent de le confirmer (1) mais son indice thérapeutique est très faible, la dose thérapeutique étant très voisine de la dose toxique.

Aux accidents d'intoxication ou d'intolérance bien connus de l'émétine : névrite, débâcle intestinale, néphrite, asthénie, tachycardie, hypotension, sphacèle ischémique des membres, et sur lesquels il est superflu de revenir, s'ajoutent encore les troubles myocardiques bien mis en évidence par l'étude électro-cardiographique qu'en ont fait DACK et MOLOSHOK (6). Dans les observations

(*) Séance du 12 janvier 1949.

de ces auteurs, les anomalies des tracés sont apparues une à deux semaines après le début du traitement et ont persisté des mois. Pour ces auteurs la tachycardie est un des signes d'intoxication (disons d'intolérance) les plus fréquents; mais la diarrhée, la fatigue, la dyspnée d'effort, le tremblement, l'état vertigineux sont aussi des symptômes alarmants, aussi conseillent-ils : 1° de faire un électrocardiogramme aux malades parvenus à la dose totale de 0,30 gr.; 2° de limiter les cures au total de 0,30-0,42 gr., dose qui serait aussi active que des cures plus prolongées ; 3° de ne jamais faire d'émétine aux cardiaques.

Pour notre part nous pensons qu'il y a parfois un véritable syndrome du malade soumis de longue date à des cures répétées d'émétine : c'est un sujet pâle, perpétuellement asthénique, hypotendu, essoufflé et tachycardique au moindre effort, manquant de tonus, d'allant, de joie de vivre, de résistance. Il est sujet à des vertiges. Il a fréquemment de la diarrhée (même en dehors de toute infestation amibienne). Sa force physique est diminuée. Les masses musculaires sont un peu atrophiées, les réflexes tendineux sont faibles. Bien souvent d'ailleurs, c'est en pure perte que les cures répétées d'émétine ont été faites chez des sujets ne présentant plus que des kystes, ou ne présentant ni amibes, ni kystes, et parfois même chez des sujets auxquels depuis de longues années on n'a plus demandé d'analyses.

Non contents de ces méfaits de l'émétine sous-cutanée, certains auteurs n'hésitent pas à utiliser la voie intraveineuse.

Nous pensons qu'il y a mieux à faire.

Remarque générale. — Pendant longtemps la thérapeutique anti-amibienne a été empirique; les essais des médicaments ne pouvaient être que cliniques et aucune expérimentation précise ne pouvait être faite. Actuellement des procédés ont été mis au point permettant de mesurer l'action anti-amibienne des médicaments. Grâce aux cultures d'amibes on peut étudier les actions *in vitro*.

In vivo on peut utiliser le chat (inoculation par la voie intestinale haute après laparotomie), les singes naturellement infectés par *E. histolytica* ou bien de jeunes rats de 20-30 g. inoculés par voie intracœcale. Les médicaments à essayer sont donnés en mélange avec les aliments ou bien administrés par tubage gastrique.

Emétine buccale. — Nous mentionnerons d'abord des traitements déjà vieux, tels que l'émétine buccale. Nous ne le ferions pas si nous écrivions pour des médecins anglo-saxons, familiarisés depuis longtemps avec l'E. B. I. ou iodure double d'émétine et de bismuth (Du Mez, 1916) et pour qui la cure de 0,12 à 0,18 gr. par jour pendant 10 jours est un « routine treatment ». Il faut rappeler que cette méthode est très active; beaucoup d'auteurs anglais ont

proclamé qu'il était impossible de s'en passer; PH. MANSON soutient que l'E. B. I. donne des résultats « beaucoup plus durables que ceux des injections d'émétine » ; les inconvénients de l'iodure double si pénibles qu'ils soient (nausées, salivation) sont inférieurs à la toxicité de l'émétine parentérale. Par voie buccale on peut obtenir, au niveau de la muqueuse recto-colique, une concentration qu'on n'obtient pas par les injections.

D'ailleurs au lieu d'iodure double on peut utiliser le periodure d'émétine, moins toxique, et surtout l'émétine elle-même en capsules ou en pilules gluténisées destinées à ne s'ouvrir qu'assez bas dans le tube digestif afin d'éviter les phénomènes d'irritation gastrique. Déjà en Egypte pendant la guerre de 1914-1918, WENYON et O'CONNOR donnaient, pendant 12 jours : le matin 0,06 d'émétine sous la peau et *0,03 gr. d'émétine en capsules chaque soir*. Actuellement plusieurs auteurs américains utilisent des pilules préparées spécialement pour résister à la digestion pendant 3 à 4 heures. La maison Lilly fabrique de telles pilules (enseals Lilly) dosées à 0,02. SHRAPNEL, JOHNSON et SANDGROUND (20) ont noté que les accidents d'intolérance étaient rares (vomissements sans nausées) et encore étaient-ils dus, semble-t-il, à des pilules fissurées. Ils ont donné : soit trois pilules de 0,02 par jour pendant 12 jours, soit 6 pilules par jour pendant 6 jours, soit même des dosages plus élevés. Les résultats ont été très satisfaisants. Sur 20 malades, 13 n'étaient plus parasités après la première cure.

SHRAPNEL est revenu sur la question dans un excellent mémoire (21) pour insister sur l'absence de manifestations toxiques et pour préciser l'action de l'émétine buccale. Les amibes ont disparu le 3e jour chez ses malades, mais les kystes persistèrent plusieurs jours encore; les ulcérations rectales cicatrisèrent; chez un malade des ulcérations persistèrent mais cédèrent à la sulfadiazine. Il revit ses malades après quelques mois; sur 5 enfants, tous étaient guéris; sur 25 adultes, 19 furent suivis de 2 à 9 mois, il n'y eut qu'un échec. Nous devons noter ces enseignements et « reconsidérer » favorablement la thérapeutique émétinienne buccale.

Dérivés synthétiques de l'émétine. — Il était logique d'essayer, par les moyens expérimentaux que nous avons évoqués plus haut, l'activité de corps chimiques synthétiques, voisins de l'émétine. Une série de chimistes et de médecins anglais se sont attelés à cette recherche (8), (9), mais leurs efforts conjugués ont été vains jusqu'à présent ; ils ont créé et essayé sur le rat de nouveaux corps qui rentrent dans la série des diamines secondaires de la série phénylalkylamine répondant à la formule générale :

Ph. R. NH. R. NH. R. Ph.

dans laquelle Ph représente un anneau benzénique, et R une chaîne de groupements CH_2. Certains de ces composés se révélèrent actifs *in vitro* et *in vivo*, mais jamais autant que l'émétine et plusieurs se montrèrent irritants.

Par ailleurs les espoirs que le 1 = 10 *bis* (di-*n*-amylamino) décane avait donné à PIMAN en 1937 par sa très haute activité *in vitro* ont été déçus par les nouvelles recherches entreprises sur les dérivés de ce corps par l'équipe dont nous avons parlé. Ils sont parfois très actifs *in vitro* mais le sont très peu *in vivo*.

Les antibiotiques. — Logiquement les antibiotiques n'ayant *in vitro* aucune action sur les amibes (12) ont pouvait s'attendre à leur échec complet dans l'amibiase intestinale. Or on a constaté qu'il n'en était pas ainsi : par leur action sur l'infection associée, les antibiotiques donnent de bons résultats dans l'amibiase aiguë ou chronique. Le rôle de l'infection associée est en effet plus important qu'on ne le pense généralement ainsi qu'en témoignent en particulier la présence occulte de pus dans les selles des amibiens chroniques à rechutes et la rougeur diffuse de la muqueuse sigmoidienne autour des ulcérations amibiennes. La côlite bactérienne secondaire s'oppose à l'éradication de l'amibiase. Cette côlite peut même persister après disparition de l'amibiase.

En 1938, R. DESCHIENS a démontré expérimentalement chez le chat la participation importante de la flore bactérienne associée à l'amibe dans le pouvoir pathogène des souches d amibes dysentériques.

En 1945, HARGREAVES obtint de bons résultats dans l'amibiase au moyen de la pénicilline associée au succinylsulfathiazol. En 1946, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, BLANC et SIGUIER (4) rapportèrent les très bons résultats qu'ils avaient obtenus dans le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association à l'émétine de la pénicilline et des sulfamides. En 1947, RAIL a vanté les bons effets de la sulfapyridine (19).

Enfin, WRIGHT et COOMBES ont non seulement confirmé l'heureuse action des traitements associant les antibiotiques (pénicilline et succinylsulfathiazol) au traitement amœbicide (E. B. I., quinoxyl, carbarzone), mais encore leur minutieuse étude laisse penser que les guérisons sont plus complètes et plus définitives (24).

La bile. — Fort peu connu encore est le traitement par la bile que nous avons préconisé en 1943 (16). Nous avions remarqué depuis longtemps qu'un amibien qui présentait une débâcle de selles bilieuses voyait sa dysenterie tourner court. D'autre part, le sulfate de soude et le calomel, tant utilisés avant l'émétine, sont d'excellents médicaments cholerrétiques. Les victimes de l'amibiase sont très souvent des sujets en état de meiopragie hépatique, d'in-

suffisance biliaire. Cela nous incita à essayer l'administration de bile aux amibiens. Nos résultats furent très satisfaisants. L'extrait de bile à l'alcool fraîchement préparé, réparti en pilules molles nous a paru un bon médicament de l'amibiase. On peut donner chaque jour 6 pilules de 0,20 d'extraits de bile du Codex, pendant 4 à 8 jours. La bile paraissant réveiller parfois les coliques, il est bon de prescrire en même temps un médicament antispasmodique. Nous avons déparasité avec la bile des sujets qui avaient déjà subi divers autres traitements sans succès. Cette méthode fort simple nous paraît un sérieux appoint dans la thérapeutique de l'amibiase et mérite d'être plus utilisée (17).

Le kurchi et la conessine. — De longue date l'usage de l'écorce de kurchi (*Holarrhena antidysenterica*) était connu dans les Indes. BURROUGH WELLCOME en fabrique depuis longtemps un extrait dont on prescrit 2 à 4 g. par jour. WHIFFEN AND SONS avaient préparé un alcaloïde, le chlorhydrate de kurchinine, pour l'usage tant parentéral qu'oral. Les médecins anglais ont eu aussi à leur disposition l'anabine ou iodo-bismuthate de kurchi qui renfermait (ou prétendait renfermer) toutes les alcaloïdes de la plante. Tous ces produits ont donné des résultats discordants. Si MAJUMDAR (13) conclut à la supériorité du kurchi sur l'émétine, d'autres auteurs comme PAINE, ADAMS RAIL (19) ne lui reconnurent pas une activité bien nette ni durable.

Mais de récentes recherches d'auteurs français (7, 23, 25, 26) ont apporté des enseignements d'un haut intérêt. D'une plante d'A. O. F., le séoulou (*Holarrhena africana*), sœur du kurchi, ils ont extrait la conessine. La conessine paraît très active tant dans les formes aiguës que chroniques de l'amibiase, administrée sous la forme de cachets de 0,10 de bromhydrate de conessine (en moyenne 5 cachets par jour pendant 10 jours). (Le bromhydrate paraît préférable au chlorhydrate car ce dernier produit donne quelques phénomènes d'excitation et de l'insomnie).

Et, fait de la plus haute importance s'il se vérifiait, le produit paraît actif (toujours par voie buccale) dans l'amibiase hépatique (23, 26).

De nouvelles recherches sont actuellement en cours et sans partager la position de DURIEUX, TRENOUS et TANGUY qui se demandent si l'émétine sera détrônée par la conessine, on peut souhaiter que l'amibiase, affection chronique, rebelle, souvent décevante, trouve dans la conessine un nouveau remède spécifique.

Protection de la muqueuse colique. — Il faut traiter la muqueuse colique et ne pas penser qu'à l'amibe.

De ce point de vue, nous nous sommes toujours bien trouvé de l'usage du *sous-nitrate de bismuth*, non pas à la dose constipante classi-

que (1,50-2,50), mais à la dose de *pansement intestinal laxatif* (20 g.), tel que R. BENSAUDE l'a préconisé dans les états colitiques. DEEKS et JAMES, dans les dysenteries aiguës, ont donné la dose formidable de 180 g. toutes les trois heures. Le bismuth est un excellent adjuvant des traitements de l'amibiase, et cela on ne le dit presque jamais. Non seulement il panse les muqueuses mais il diminue les spasmes, il calme l'irritation due au yatrène (mixiode) et celle encore assez fréquente due à l'émétine ou au stovarsol ; enfin il est laxatif à fortes doses. On peut l'administrer au cours des poussées aiguës, en particulier en association avec le stovarsol et avec un antispasmodique.

Nous avons utilisé, vis-à-vis de la muqueuse, l'uzara quand on pouvait s'en procurer à cause de son effet sédatif remarquable sur le sigmoïde, puis la papavérine :

Papavérine.	0,03 ou 0,04 g.
Acide acétylphénylarsinique	0,15 à 0,18 g.
S. N. de bismuth pour un paquet, 3 par jour.	7 g.

Mais c'est surtout dans les états chroniques que le bismuth (20 g.) est précieux. N'oublions pas que beaucoup d'anciens amibiens n'ont plus d'amibes ; il n'ont plus, en fait, qu'une côlite chronique fermentative ou spasmodique. Nous avons appelé l'attention sur l'importance de ces côlites post-amibiennes dans un article de la *Revue Française du Moyen-Orient* (15). De tels malades ne tirent aucun bénéfice de l'émétine et se trouvent très bien du sous-nitrate de bismuth. Lorsqu'il s'agit de constipation spasmodique, nous associons le bismuth, la paraffine et un mucilage avec des résultats brillants. Les résultats du bismuth ainsi associé ou pur sont si bons chez la plupart des anciens amibiens, qu'ils soient encore parasités ou non parasité, que nous nous étonnons que cette thérapeutique ne soit pas plus vantée et plus largement employée.

Cette protection de la muqueuse que réalise le bismuth peut être recherchée aussi par le goutte à goutte glucosé selon la méthode qu'EPPINGER avait préconisée dans les côlites (11).

Thioarsénites. — Le dernier mot n'avait pas été dit par l'arsenic avec l'acide oxyacétylphénylarsinique (stovarsol). On sait le succès auprès des médecins américains, de l'acide carbamino-phénylarsinique (carbarsone) qui paraît moins toxique que le stovarsol et que l'on emploie aux mêmes doses.

Reprenant par les moyens expérimentaux (action *in vitro* sur les cultures, action chez le singe, distribution de l'arsenic dans les tissus) l'étude du carbarsone, ANDERSON avec divers collaborateurs (1 et 2) ont trouvé des dérivés trivalents du carbarsone doués d'une haute valeur thérapeutique ; ce sont l'oxyde de carbarsone et ses dérivés dithiocarboxyméthylique et dithiocarboxyphénylique ; ces 2 derniers sont des dithio-dérivés.

Dérivés iodés de la quinoléine. — Il est impossible de faire une revue du traitement de l'amibiase sans faire à nouveau l'éloge des dérivés de la quinoléine. Il est maintenant avéré que ces dérivés sont des anti-amibiens de premier plan. Il est indiqué de les pres-

crire au décours de la poussée aiguë, ainsi que dans les cas chroniques et chez les porteurs de kystes. Nous pensons que les amibiens qui ont reçu des cures sérieuses d'acide iodoxyquinoléinesulfonique (yatrène allemand, mixiode français et plusieurs autres préparations) ont beaucoup moins de risques de passer à la chronicité que les autres amibiens. L'entérovioforme (iodochloroxyquinoléine), est, on le sait, largement utilisé aussi, et sa moindre action irritante et laxative est fort appréciée mais nous n'oserions pas affirmer qu'il est aussi actif que le premier dérivé.

Le dernier produit de la série est la di-iodo-hydroxyquinoléine qui paraît un médicament de valeur, dépourvu aussi d'action irritante. Il est commercialisé en Angleterre sous le nom de « Dihaloquin », en comprimés de 0, 21 gr.

N'omettons pas de souligner l'importance des applications rectales de ces dérivés sous la forme de pansements rectaux.

Iodoforme. — Les dérivés iodés de la quinoléine ne sont pas les seuls produits iodés qui soient doués d'une action amibienne. Or, ils sont d'un prix de revient élevé qui interdit leur usage en grand dans les collectivités indigènes. Cela souligne l'intérêt des essais pratiqués par Radna avec l'iodoforme, produit bon marché (18). Cet auteur, utilisant la technique de Castellani et Scotti, donne l'iodoforme en petites capsules de gélatine (contenant 0,05 de produit), chacune renfermée dans une capsule beaucoup plus grande contenant du bicarbonate de soude. Il a traité 18 porteurs de kystes dysentériques en administrant une capsule le premier jour, 2 capsules le deuxième jour, 4 capsules le troisième jour puis 6 capsules par jour jusqu'au 14e jour. On fait une nouvelle série après un arrêt d'un mois. 12 des patients furent débarrassés des kystes après la première série, 4 autres après la deuxième série ; il n'y eut donc que 2 échecs.

Acide trilactique. — L'acide lactique, même en solution faible à 1 o/oo, inhibe la multiplication des protozoaires y compris les amibes. Malheureusement il est absorbé dans le grêle et n'atteint le gros intestin qu'en faible quantité. Aussi Sokoloff (22) a-t-il recherché une forme moins absorbable d'acide lactique. L'acide trilactique qui se dissout très lentement dans l'eau paraissait indiqué. Chez le rat il fait disparaître les kystes d'amibes en 7 jours et définitivement semble-t-il. Des essais ont été faits par Sokoloff chez l'homme et spécialement chez des amibiens qui avaient été traités sans succès par l'émétine ou l'iodoxyquinoléine. L'auteur dit avoir eu des résultats fort satisfaisants. Sur 62 amibiens aigus ou chroniques il compte par ce seul traitement 36 guérisons complètes et 15 améliorations notables. Il n'eut que 11 échecs.

Rôle du terrain. — Depuis longtemps convaincu de l'importance du terrain dans l'éclosion de l'amibiase et dans sa persistance, nous avons été heureux de voir que cette notion presque méconnue a fait récemment des progrès. Nous l'affirmons : un organisme sain, non débilité, bien nourri, sans insuffisance hépatobiliaire a infiniment moins de chances d'être contaminé qu'un organisme carencé, impaludé, hépatique. Les dysenteries graves observées dans les camps de prisonniers en Asie ne devaient pas toute leur gravité à l'absence de médicaments mais bien aux

lamentables conditions hygiéno-diététiques dans lesquelles vivaient ces malheureux Anglais prisonniers des Japonais en Malaisie. On a parlé d'une vitamine M, présente dans la levure et le foie cru, dont l'absence dans l'alimentation exposerait aux dysenteries. En fait, le rôle des carences complexes paraît important. Dans l'ignorance actuelle des facteurs antidysentériques exacts, il faut, pour se prémunir de l'amibiase, se méfier des régimes trop restreints. Par hantise de la maladie, des coloniaux se privent de crudités et finissent quand même par contracter la dysenterie. Qu'ils désinfectent les crudités, mais qu'ils ne s'en privent pas. Une fois la maladie contractée, qu'on se méfie des diètes sévères, qu'on évite surtout ces régimes de féculents qui mènent à la côlite fermentative.

Chirurgie de l'amibiase intestinale. — Lorsqu'on a délivré ces Anglais de Malaisie dont nous parlions à l'instant et qu'on a prodigué des soins multiples à ces cachectiques atteints de formes invétérées d'amibiase, on a souvent constaté l'inefficacité de toutes les drogues et en premier lieu l'impuissance de l'émétine vis-à-vis d'eux. Ces côlons, infestés, surinfectés, irrités et ulcérés, il fallait les mettre au repos par une dérivation des matières. Il s'est bientôt avéré que la meilleure intervention était l'*iléostomie*. Elle donne de bons résultats, immédiats et lointains. Les traitements médicaux ont pu, ensuite, faire sentir leur action, et un nombre élevé de malades ont pu s'améliorer notablement ou même guérir. Il faut donc penser à l'iléostomie dans les amibiases anciennes, cachectisantes.

En résumé. — Nous pensons qu'il faut restreindre la part considérable qu'occupent actuellement les injections d'émétine dans le traitement de l'amibiase intestinale par le praticien.

Cette restriction doit se faire au profit : 1° de *médications nouvelles* dont la valeur a été démontrée dans les dernières années (antibiotiques, bile, acide trilactique, thioarsenites) ; 2° de *médications anciennes* dont la valeur est apparue à l'usage (émétine buccale, sous-nitrate de bismuth), ou dont la valeur a été multipliée par un nouveau *modus faciendi* (conessine, extrait de kurchi).

La place des dérivés iodés de la quinoléine reste importante.

Références

1. Anderson (H.) Johnston (H. G.) et Hansen (E. L.). — *Am. J. trop. med.*, 1947, 27, p. 153.
2. Anderson (H.), Hansen (R. L.), Sah (P. P. T.) et Cafiso (J. R.). — *J. Pharm. and Experim. Therap.*, 1947, 91, p. 112.
3. Benhamou, Albou et Léonardon. — A propos du traitement de l'amibiase intestinale par l'association pénicilline-sulfaguanidine-émétine. *Algérie méd.*, 1947, octobre, 50, n° 8, p. 608.
4. Blanc (F.) et Siguier (F.). — Le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association pénicilline émétine-sulfamides. Premiers essais thérapeutiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1946, n°s 26, 27, et 28.
5. Conan (N. J.). — Chloroquine in amœbiasis. *Amer. Journ. of trop. Med.*, janvier 1948, 28, n° 1, p. 107.

6. DACK (S.) et MOLOSHOK (R. E.). — Cardiac manifestations of toxic action of emetine hydrochloride in amœbic dysentery. *Arch. of intern. médic.*, 1947, février, 79, nº 2, p. 228.
7. DURIEUX (C.) TRENOUS (J.) et TANGUY (F.). — Essais préliminaires dans le traitement du paludisme et de l'amibiase intestinale. L'émétine sera-t-elle détrônée par la conessine ? *Médecine Tropicale*, VII, 1948, janvier, nº 1, p. 7.
8. GOODSON (J. A.), GOODWIN (L. G.), GORVIN (J. H.), GOSS (M. D.), KIRBY (K. S.), LOCK (J. A.), NEAL (R. A.), SHARP (T. M.), et SOLOMON (W.). — Amines derived from emetine *Brit. Journ. of Pharmacol.*, 1948, mars, 3, nº 1, p. 49.
9. — Variants of Bis (diamylamino) decane. *Ibid.*, p. 62.
11. HOLLER (G.) et ZAJITSCHEK (R.). — Méthode pour stériliser les porteurs de germes amibiens et bacillaires. *Wien med. Woch.*, 1946, 15 janvier. 96, nºs 1-4, p. 2.
12. KNOLL (ELTA) et HOWELL (KATHARINE). — In vitro effect of penicillion Endamœba histolytica. *Arch. of Pathology*, 1946, déc., 42 nº 6, p. 594.
13. MAJUMDAR (AKHIL RANJAN). — The use of standardized preparation of alkaloïds of kurchi in amœbic dysentery. *Indian Med. Gaz.*, 1930, févr., 65, nº 2, p. 80.
14. MANSON-BAHR (P.) et MUGGLETON (W. J.). — The response of intestinal amœbiasis to diiodoquin treatment. *J. Trop. Med. et Hyg.*, 1948, février, 51, nº 2, p. 23.
16. MONNEROT-DUMAINE (M.). — Un nouveau traitement de l'amibiase : la bile. *Revue méd. française du Moyen-Orient*, juillet 1943, p. 544.
17. MONNEROT-DUMAINE (M.). — Le traitement de l'amibiase par la bile. *Soc. de Med. et Hyg. trop.*, séance de decembre 1946 (non édité).
18. RADNA (R.). — Sur le traitement de l'amibiase par l'iodoforme. *Annales de la Soc. Belge de Med. trop.*, 1945, décembre, 25, nº 3/4, p. 219.
19. RAIL (G. A.). — A comparative study of the therapeutic effects of some of the drugs used in treatment of amœbic dysentery. *Journ. of trop. Med. and Hyg.*, 1947, janv., 50, nº 1, p. 3.
20. SHRAPNEL (B. C.), JOHNSON (C. M.) et SANDGROUND (J. H.). — Oral emetine in the treatment of intestinal amebiasis. A preliminary report. *Amer. Journ. of Trop. Med.*, 1946, may. 26, nº 3, p. 293.
21. SHRAPNEL B. C.). — Oral emetine in the treatment of intestinal amebiasis. *Amer. Journ. Trop. Med.*, 1947, sept., 27, nº 5, p. 527.
22. SOKOLOFF (B.). — New aspect in treatment of amebiasis. *Revue of Gastroenterology*, 1945, nov., déc., 12, p. 425.
23. TANGUY (F.), ROBIN (CH.) et RAOULT (A.). — Nouveaux essais de traitement de la dysenterie amibienne par le chlorhydrate de conessine. *Médecine Tropicale*, VIII, 1948, janvier, nº 1, p. 12.
24. WRIGHT (A. W.) et COOMBES (A. E. R.). — Treatment of amœbic dysentery *Lancet*, 1948, février 14, p. 243.
25. CROSNIER, MERLE, BERNIER, MOLINIER et TABRESSE. — Traitement de l'amibiase par les extraits d'*Holarrhena africana*. *Bull. Acad. de Médecine*. 24 mai 1948.
26. LAVIER (G.) CROSNIER (R.) et MERLE (R.). — Le traitement de l'amibiase par la conessine. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1948, nº 9-10.

ESSAIS DE TRAITEMENT DE LA FILARIOSE A *WUCHERERIA BANCROFTI* VAR. *PACIFICA* PAR LE 1-DIÉTHYL CARBAMYL, 4-MÉTHYL PIPÉRAZINE, A TAHITI

Par H. GALLIARD et R. MILLE (*)

Reginald Hewitt en 1947, à New-York essayant le pouvoir filaricide de 120 composés non métalliques sur la filaire du « Cotton rat », *Litosomoides carinii*, constata qu'un composé de la pipérazine, commercialisé sous le nom d'*Hétrazan* avait un pouvoir remarquablement sélectif sur les microfilaires qui disparaissaient rapidement et aussi sur les vers adultes.

Ce produit fut essayé sur l'homme, à Porto-Rico, par Santiago Stevenson, J. O. Gonzalez et R. Hewitt. L'action du produit fut confirmée. Stefanopoulo et Schneider (1948) ont montré ses effets dans les cas de filariose à *Loa-Loa* (**).

Les essais faits à Tahiti ont commencé dans le dernier trimestre de 1947 et au cours de l'année 1948. Ils ont porté sur deux groupes de malades. D'abord sur un certain nombre de consultants de Papeete ou des districts qui se sont présentés au laboratoire et ont été trouvés porteurs de microfilaires. Ensuite sur les habitants d'une paroisse du district de Paea également porteurs de microfilaires.

I. *Action immédiate de l'hétrazan sur les microfilaires.* — Les essais ont été faits avec la dose maxima recommandée : par voie orale, 2 mm. par kilogramme de poids, 3 fois par jour pendant 7 jours sauf dans le cas VI. Les microfilaires ont été dénombrées avec une pipette calibrée à 20 mm³ :

	I	II	III	IV	V	VI
Nombre initial de microfilaires dans 20 mm³ de sang . .	62	50	63	155	62	250
Après 6 heures de traitement.	9	14	11	44	8	85
Après 24 heures »	4	20	28	49	5	4
Après 48 heures »	0	9	9	10	4	1
Après 3 jours »	0	1	8	5	3	3
Après 4 jours »	0	1	3	3	0	2
Après 6 jours »	0	1	0,5	1	0,5	2,5
Après 7 jours fin traitement .	0	1	1,5	1	0	1

(*) Séance du 12 janvier 1949.

(**) Nous avons eu à Papeete l'occasion de traiter un cas de Loa-Loa, importé d'Afrique. Après la prise de 3 comprimés d'hétrazan de 100 mg., le nombre de microfilaires est tombé de 155 à 0 ; une filaire est apparue, vers la 30e heure, sous la peau de la face externe du bras gauche, s'est immobilisée vers la 48e heure, et s'est résorbée progressivement. Le 5e jour le taux de l'éosinophilie était passé de 9 à 38 o/o.

L'action est donc extrêmement rapide. La chute du nombre de microfilaires n'est pas fonction de sa valeur initiale, ni fonction de la dose. Dans le cas VI malgré une faible dose et un nombre élevé de microfilaires, le chiffre est descendu à 1 après 48 heures. Un seul comprimé de 50 mgr. réduit le nombre de 250 à 85 en 6 heures; avec un deuxième comprimé : 28, la 14e heure : avec le quatrième, 2 microfilaires, 24 heures après le début du traitement. Le traitement a été arrêté le 3e jour à 24 heures. Le 9e jour, le nombre des microfilaires est remonté à 6 pour 20 mm³ de sang.

Dans les autres cas la stérilisation s'est produite dans les jours qui ont suivi le traitement.

96 malades ont été traités dont 46 dans le district de Paea. 31 n'ont pu être suivis que pendant quelques jours après la fin du traitement, 65 ont été réexaminés périodiquement pendant 4 mois.

Cependant le manque de médicament nous a obligés à adopter pour ces 96 malades une posologie relativement faible soit 25 mgr. 3 fois par jour pendant 4 jours, et 50 mg. 3 fois par jour pendant les 3 derniers jours.

Les résultats ont été les suivants :

— Nombre de stérilisations obtenues en fin de traitement.	84 soit 87,5 o/o
— Réduction importante du taux de la microfilariose sanguine (1 à 5 microfilaires par 20 mm³ de sang capillaire)	12
— Total des améliorations immédiates	96 soit 100 o/o
— Récidives légères après un seul traitement (1 à 10 microfilaires par 20 mm³ de sang). . . .	40 soit 47,6 o/o
— Récidives importantes 4 mois après un seul traitement (10 à 30 microfilaires par 20 mm³ de sang	12 soit 14 o/o
— Stérilisation persistant 4 mois après un seul traitement.	13 soit 15,4 o/o

L'avantage du médicament est que les microfilaires ne semblent pas rendues résistantes. Ceci permet de traiter les rechutes.

— Traitements des récidives	12
— Stérilisations obtenues	12
— Stérilisations persistant 2 mois après le deuxième traitement .	3
— Récidives légères après deux traitements (1 à 5 microfilaires) .	9

Ces résultats montrent l'extrême sensibilité des microfilaires au produit utilisé. Si des résultats meilleurs ont été obtenus à Porto-Rico par les auteurs précités c'est que les doses maximum ont été utilisées pendant une période assez longue.

Notre but était, pour les commodités d'un traitement de masse, de ne pas dépasser 7 jours. Nous avons essayé aussi, sur des infestations faibles, de traiter pendant 3 jours avec une dose journalière. Mais d'une part avec des doses doubles les réactions, chez

les sujets jeunes, ont été par trop violentes, et d'autre part la stérilisation n'a pu être obtenue avec des doses moindres.

Notons que dans leur dernier rapport sur le traitement de la filariose à Sainte-Croix, S. HARDY, R. HEIWITT et leurs collaborateurs, ont observé avec 100 mg. 1 fois par jour pendant 5 jours ont obtenu une réduction de 40 à 100 o/o du nombre des microfilaires un mois après le traitement, avec 100 mg. 3 fois par jour, 6 jours : 80 à 100 o/o ; 100 mg. 3 fois×3 jours : 80 à 100 o/o (traitement surveillé) ; 100 mg. 5 fois×7 jours : 100 o/o (sauf 1 cas sur 9).

Il convient également de noter que les résultats varient du tout au tout suivant que le traitement a été surveillé ou non. C'est un inconvénient, parmi des avantages indiscutables du traitement par voie buccale.

II. *Mécanisme de l'action.* — Nous avons cherché à saisir par quel mécanisme se produisait la disparition des microfilaires.

1° Il n'y a pas disparition périodique à un moment quelconque du nycthémère. La filariose reste apériodique pendant comme avant le traitement.

2° Il n'y a pas rétention des microfilaires dans la circulation profonde. Nous avons pu nous en rendre compte en examinant le sang d'organes, au cours d'interventions quelconques, de malades ayant été stérilisés par le traitement.

3° L'action *in vitro* de l'hétrazan sur les microfilaires ne nous a pas parue effective. Mais il est évident qu'il existe une action léthale *in vivo*. Nous n'avons jamais vu de microfilaires en voie de dégénérescence en cours de traitement. Mais sur des frottis faits d'heure en heure on trouve des images de la taille d'une larve se colorant en bleu pâle par le giemsa, mais inorganisées, et il n'est pas possible d'en préciser la nature.

Si les larves étaient simplement tuées et désintégrés, comment s'élimineraient-elles? Y a-t-il une lyse de larves? Mais on conçoit avec peine qu'un produit assez actif pour lyser des microfilaires de 300 μ de longueur, enrobées de chitine, et dont le nombre peut atteindre 50 millions dans le sang total pour une infestation moyenne, soit sans effet sur le foie et le rein. Bien qu'aucun phénomène de phagocytose ne puisse être mis en évidence, dans le sang périphérique tout au moins, la disparition des larves ne peut être due qu'à une action du système réticulo-endothélial dont le mécanisme n'a pas encore été élucidé.

Rechutes. — Le phénomène des rechutes est également difficile à interpréter. Pourquoi certaines larves résistent-elles chez certains malades? où vont les larves qui disparaissent à la fin du traitement et réapparaissent ensuite. On ne peut dire que ce sont des

larves nouvellement pondues, puisque dans les conditions épidémiologiques normales, il faut des mois et des années pour que la microfilariose devienne apparente. A notre avis ce sont les plus jeunes larves qui résistent. Mais pourquoi disparaissent-elles et où vont-elles se réfugier au cours du traitement?

Action sur les adultes. — Au cours de ses essais expérimentaux R. Heiwitt a observé l'action léthale de l'hétrazan sur la filaire du rat *Litosomoides carinii.* En l'absence de biopsies, qu'il nous eut été impossible de tenter, il est difficile d'affirmer que le produit agit sur le ver adulte, comme nous avons eu l'occasion de le voir dans un cas de Loa-Loa importé d'Afrique. Cependant au cours des réactions violentes de désensibilisation qui se produisent au cours du traitement et dues à la libération de protéines larvaires, on constate presque toujours une hypertrophie douloureuse des ganglions épitrochléens, lieu d'élection de la filaire du Pacifique, parfois des douleurs de funiculite, et l'apparition de crises lymphangitiques chez des individus n'en ayant jamais présenté auparavant. Ceci pourrait être interprété comme une action sur les vers adultes, mais sous toute réserve.

III. *Réactions physiologiques.* — Le produit est atoxique. Même en cas de réaction vive, chez les porteurs de microfilaires, le traitement peut être poursuivi sans inconvénient.

1° *Réactions générales.* — En premier lieu, la fièvre constitue le symptôme le plus généralement observé. Elle est habituellement modérée : 37°8 à 38°5 et elle apparaît le plus souvent à la fin du 1er jour, après la deuxième dose, souvent même le 2e jour, pour s'atténuer ensuite progressivement et ordinairement assez rapidement. Quelques réactions fébriles plus violentes ont été enregistrées (40°), elles ont été exceptionnelles et sans lendemain.

A côté de ce symptôme, les céphalées, lombalgies, asthralgies, frissons, bourdonnements d'oreille constituent le cortège habituel du traitement au début, car, comme pour la fièvre, leur intensité décroît dès le 3e jour. Deux cas d'épistaxis bénins ont été notes.

2° *Réactions de systemes.* — Le système circulatoire ne semble être signe d'aucune réaction particulière; dans un cas toutefois, les 2 premiers jours de traitement ont été marqués par des palpitations.

Du point de vue digestif, les nausées sont fréquentes mais peu intenses Dans trois cas des vomissements ont été observés, mais dans chacun de ces cas, une expulsion massive d'ascaris a suivi de quelques heures l'apparition des symptômes digestifs. L'hètrazan semble doué en effet d'un pouvoir anthelmintique assez polyvalent et très actif.

Aucune réaction d'ordre général n'a été notée du côté urinaire.

Le revêtement cutané semble le siège de réactions assez fréquentes; du prurit est souvent observé tant au cours du traitement qu'après sa cessation.

Dans trois cas, la fin du traitement a été marquée par une éruption intense de type bulleux localisée à un des membres supérieurs, avec grosse infiltration œdémateuse pseudo-phlegmoneuse; dans les trois

cas le siège des accidents coïncidait avec le siège habituel des crises de lymphangite. Ces phénomènes ont parfaitement cédé à un traitement par les antihistaminiques de synthèse (Néo-Antergan Français-Bénadryl Américain). Nous avons pratiqué une réaction de sensibilisation à l'hétrazan qui s'est révélée négative, il semble donc bien qu'il s'agissait de réactions allergiques correspondant à une sensibilité particulièrement marquée aux protéines étrangères libérées par le traitement. Les réactions prurigineuses représentent probablement le degré le plus léger de ces réactions de sensibilisation ; dans l'ensemble, d'ailleurs toutes les réactions, quelle que soit leur intensité, accompagnant le traitement, s'amendent rapidement sous l'influence de la thérapeutique antihistaminique.

3° *Modifications hématologiques.* — Un tableau ci-annexé concerne les six cas traités au point de vue hématologique.

	Leucocytose avant le traitement		1er jour	7e jour	Réactions observées
I	7 200 leucocytes . . .		11 000	9 000	Fièvre : 38°5 les deux premiers jours Lombalgie.
	Polynucléaires neutroph.	56	90,5	51	Doses administrées : 14 mg.
	Eosinophiles.	11	3,6	17	3 fois par jour × 7 jours.
	Monocytes	8	0,5	8	
	Lymphocytes	25	5,5	24	
II	6.000 leucocytes . . .		9 000	9.000	Fièvre legère : 38°. Lombalgie. Le 5e jour ganglion à l'aisselle et cordon lymphangitique du bras gauche, légèrement sensible.
	Polynucleaires neutroph.	63	66	40	Doses : 125 mg. 3 fois par jour × 7 jours
	Eosinophil s.	11	5	14	
	Monocytes	3	4	3	
	Lymphocytes	33	25	43	
III	7 000		10.000	7.500	Lombalgie. Fièvre légère les deux premiers jours.
	Polynucléaires neutroph.	49	76	51	Doses : 120 mg. 3 fois par jour.
	Eosinophiles.	13	5	19	
	Monocytes	15	7	2	
	Lymphocytes	23	12	38	
IV	10.500.		12.000	20.000	Fièvre élevée le premier jour. Céphalée, lombalgie.
	Polynucléaires neutroph.	43	77	50	Doses : 120 mg. 3 fois par jour.
	Eosinophiles.	22	7	23	
	Monocytes	8	4	4	
	Lymphocytes	27	12	23	
V	9.500		8 000	12 000	Pas de réaction sensible.
	Polynucléaires neutroph.	32	59	32	Doses : 120 mg. 3 fois par jour.
	Eosinophiles.	32	21	43	
	Monocytes	8	1	1	
	Lymphocytes	28	19	24	
VI	Polynucléaires neutroph.	47	73	40	Ganglions épitrochléens des 2 bras. Fièvre : 38°5 les deux premiers jours.
	Eosinophiles.	18	9	38	Doses 50 mg. 3 fois par jour.
	Monocytes	4	6	8	
	Lymphocytes	31	12	14	

Comme on peut s'en rendre compte, une leucocytose légère semble se produire au cours des premières heures de traitement, mais la réaction la plus remarquable est le bouleversement quasi-spectaculaire de la formule sanguine, se traduisant par une augmentation considérable du pourcentage des polynucléaires neutrophiles. Ensuite, tout semble rentrer progressivement dans l'ordre, avec un retour progressif à la formule initiale et le maintien, parfois même une légère élévation, du taux des éosinophiles. A ce dernier point de vue, les diverses formules effectuées sur les porteurs de microfilaires ont mis en évidence un pourcentage assez variable du taux des éosinophiles, oscillant entre 8 et 25 o/o.

4° *Chimisme sanguin.* — Les dosages effectués n'ont pas permis de relever de modifications appréciables du taux de l'urée sanguine, pas plus que du cholestérol sanguin ; les recherches sont encore trop limitées mais il semblerait qu'il y eut une légère augmentation du taux des protéines du sang.

5° *Urines.* — Aucune modification appréciable n'a été relevée. L'absence de renseignement actuelle sur les réactifs chimiques susceptibles de déceler et d'effectuer des dosages d'hétrazan a retardé jusqu'à présent la conduite d'expériences de contrôle de l'élimination urinaire de ce corps.

IV. *Action de l'hétrazan sur les manifestations cliniques de Filariose.* — Nos observations sur l'action de l'hétrazan dans la filariose clinique (lymphangites, accidents urogénitaux, œdèmes adénopathies, éléphantiasis) sont encore peu nombreuses ; les quantités de médicaments disponibles ont été longtemps trop limitées pour que nous puissions les distraire du premier but à atteindre, la stérilisation des porteurs de microfilaires. Néanmoins s'il n'est pas possible de tirer actuellement de conclusions définitives de ces observations et d'apprécier exactement la valeur thérapeutique de ce produit sur la filariose clinique, un certain nombre de remarques présentent un certain intérêt et peuvent être mentionnées.

1° *Action de l'hétrazan sur la filariose d'invasion.* — Nous rangeons dans cette catégorie les lymphadénites et les accidents lymphangitiques d'apparence primitive observés chez des individus séjournant depuis moins de 1 an à Tahiti et n'ayant pas résidé antérieurement dans des régions d'endémie filarienne. Cinq malades répondant à ces conditions nous ont été adressés, dont deux après des thérapeutiques anti-infectieuses (sulfamidés, pénicilline). Dans les cinq cas, une sédation des phénomènes douloureux a été observée dans les premières 24 heures du traitement, mais les signes inflammatoires se sont amendés plus lentement. Il s'agissait de trois cas d'adénite axillaire dont deux s'accompagnaient de lymphangite du bras assez discrète, d'un cas de lymphangite du bras et d'un cas de lymphangite de la jambe.

La sédation des phénomènes douloureux en quelques heures de traitement est certainement le résultat à retenir de ces quelques traitements, nous y reviendrons au paragraphe suivant.

2° *Filarioses cliniques anciennes.* — a) *Action de l'hétrazan sur les crises de lymphangite à répetition.* — On ne peut vraiment pas conclure pour l'instant à une action directe et immédiate du médicament sur l'évolution de ces crises (mariri est le mot polynésien employé à Tahiti pour les désigner). Quelques améliorations ont été observées sur les phénomènes aigus ; d'autres cures ont été sans effet immédiatement appréciable, aucune conclusion n'est donc encore possible.

Dans deux cas de lymphangite du membre inférieur, le cours du traitement a été marqué par un déplacement centrifuge du siège des accidents inflammatoires, la durée de la crise n'ayant pas été influencée, la pure coïncidence ne peut être éliminée.

Dans deux autres cas, après un échec absolu de la pénicilline et des sulfamidés, quelques heures après le début du traitement par l'Hétrazan (Posologie adoptée pour le traitement des filarioses cliniques : 2 mgr. par kilogramme de poids) une sédation presque complète de l'élément douleur a été accusée par les malades. Ces résultats viennent s'ajouter à ceux qui ont été relatés au paragraphe précédent ; ils constituent, en dehors de toute généralisation hâtive, un élément psychologique au début d'une campagne de stérilisation systématique, qui peut être de premier ordre pour faciliter notre tâche en stimulant l'intérêt des natifs pour la nouvelle médication.

Il n'est pas encore possible de dire si le traitement retarde ou même supprime les crises. Dans un cas, traité avec une trop faible dose, deux crises à 3 mois d'intervalle se sont produites immédiatement après la fin du traitement. Hormis la suppression des microfilaires qui a été réalisée, aucune réaction favorable sur la symptomatologie clinique ne peut être retenue dans ce cas.

Dans dix cas où la microfilariose sanguine et la filariose clinique étaient associées, la période de traitement a été marquée par des accidents dont l'intensité variait de l'inflammation légère à la crise de lymphangite typique, leur siège coïncidant toujours avec le siège habituel des crises antérieures.

b) *Lymphoscrotum.* — Dans un cas de lymphoscrotum, nous avons enregistré une guérison totale, persistant après 4 mois. Le malade a noté l'exsudation du liquide scrotal, et actuellement le revêtement cutané des bourses est souple et le scrotum absolument normal.

c) *Chylurie-hématochylurie.* — Aucune action persistante du traitement sur ces symptômes n'a été observée.

d) *Elephantiasis.* — Une action directe de l'hétrazan sur les éléphantiasis constitués paraissait difficilement concevable, de fait nous ne l'avons pas encore enregistrée. Nous appliquons actuellement la technique de bandages du docteur J. Knott en association avec l'hétrazan pour le traitement de ce syndrome. Nous avons déjà obtenu des résultats encourageants.

Cette méthode comprend un repos préparatoire de 3 jours au minimum, la jambe étendue et surélevée à son extrémité d'environ 25 cm. On obtient ainsi une élimination extrêmement importante de liquide retenu dans les espaces intercellulaires, cette élimination se traduisant par une augmentation marquée du débit urinaire. C'est sur ce membre diminué considérablement de volume, que l'on applique d'abord une bande de tissu éponge, en remontant de l'extrémité du membre vers sa

racine ; sur cette première enveloppe, on enroule dans les mêmes conditions une bande élastique. Nous avons obtenu quelques premiers résultats extrêmement encourageants, surtout dans les cas d'éléphantiasis au début. Les résultats de cette expérimentation feront l'objet d'une étude ulterieure.

Pour en terminer avec les premiers résultats de cette thérapeutique par l'hétrazan, nous devons signaler que chez plusieurs malades porteurs de plaies de jambes, résistant à tous les traitements courants, la fin du traitement a été marquée par une cicatrisation complète et rapide. Il s'agissait de porteurs de microfilaires traités, au district de Paea, au cours de la première campagne de stérilisation. On peut penser que l'amélioration de l'état général de ces malades a permis aux défenses de l'organisme de jouer à nouveau pleinement leur rôle, partiellement inhibé auparavant par l'intensité du parasitisme.

Enfin, à côté des résultats inconstants de la thérapeutique par l'hétrazan des phénomènes inflammatoires aigus de lymphangite, nous insistons sur l'action favorable souvent extrêmement rapide des antihistaminiques de synthèse sur les mêmes accidents. Le Benadryl ou le Néo-Antergan institués à la dose journalière de 15 à 20 cg. par prises de 5 cg. pendant 2 à 4 jours amène une disparition rapide de l'inflammation. Ces résultats seront aussi confirmés ultérieurement, mais ils militent en faveur de l'origine allergique de nombreux cas de lymphangite filarienne.

Quoi qu'il en soit, si l'action thérapeutique de l'hétrazan n'est pas indiscutable, ce produit se comporte comme un agent prophylactique de grande valeur, infiniment supérieur, dans tous les cas, à tous les autres, en raison de son action rapide sur les microfilaires, son absence de toxicité, son mode d'administration, et du fait que les microfilaires provenant d'une récidive restent sensibles au traitement.

Nul doute qu'en combinant la stérilisation des porteurs de microfilaires avec la destruction des moustiques, on n'arrive, même si les mesures ne donnent que des résultats incomplets, à arrêter le processus d'intense réinfestation à laquelle sont soumises depuis leur naissance les populations d'Océanie.

Et d'après les résultats de la prophylaxie, les chercheurs se mettront définitivement d'accord sur l'origine parasitaire des différentes manifestations cliniques. Dans ces îles peu étendues, à population peu nombreuse et facile à atteindre, il y a là une magnifique expérience de laboratoire à réaliser.

Résumé

Le 1-Diéthyl-carbamyl, 4-méthyl-pipérazine a une action rapide et remarquable sur les microfilaires de W. *bancrofti* var. *pacifica*. Aux doses de 2 mg. par kilogramme, 3 fois par jour, la stérilisation est obtenue en 48 heures à 7 jours. La rapidité de la chute du nombre des microfilaires n'est fonction ni du chiffre initial, ni de la dose employée.

Des récidives légères peuvent se produire, quand les doses sont insuffisantes, dans 40 o/o des cas. Des récidives plus importantes existent dans 14 o/o des cas 4 mois après un seul traitement.

Les microfilaires n'étant pas rendues résistantes, les récidives peuvent être traitées. Dans 3 cas sur 12 la stérilisation a persisté 2 mois après un deuxième traitement et dans 9 cas la récidive a été légère (1 à 5 M. F. pour 20 mm^3 de sang).

Le mécanisme de la disparition des microfilaires est probablement dû à une action du système réticulo endothélial. La destruction des filaires adultes est probable, mais n'a pas été démontrée de façon absolue. Le phénomène des rechutes est également difficile à interpréter.

Au point de vue physiologique le produit est atoxique, et le traitement peut être poursuivi sans inconvénients.

Les réactions générales (fièvre, céphalée, myalgies, arthralgies) sont fréquentes mais persistent peu. Les signes digestifs sont exceptionnels et s'accompagnent d'une expulsion massive d'ascaris.

Les accidents cutanés sont les plus fréquents, infiltration œdémateuse, inflammatoire, rechutes de lymphangite au siège habituel. Ces accidents cèdent rapidement sous l'influence d'anti-histaminiques de synthèse.

Au point de vue hématologique, on observe de la leucocytose, une polynucléose neutrophile importante. Le taux de l'éosinophilie diminue au début puis s'élève au-dessus de la normale.

Dans des cas de lymphadénite et lymphangite, survenant chez des individus récemment arrivés, et résistants à la pénicilline et aux sulfamides, une sédation immédiate des phénomènes douloureux a été constatée.

Dans les filarioses cliniques anciennes, dans la lymphangite à répétition, quelques améliorations des phénomènes aigus ont été obtenues, après échec des thérapeutiques anti-infectieuses, particulièrement une sédation de l'élément douleur.

Mais il n'est pas possible à l'heure actuelle de généraliser.

Un cas de guérison de lympho-scrotum a été enregistré.

Le traitement est sans effet dans les cas de chylolymphurie et d'éléphantiasis.

Les divers accidents inflammatoires, spontanés ou consécutifs au traitement chez les porteurs de microfilaires, cèdent à l'action des antihistaminiques de synthèse.

La 1-diéthyl-carbamyl 4-méthyl-pipérazine se comporte avant tout comme un agent prophylactique dont la valeur est certaine.

Nous tenons à exprimer tous nos remerciements, pour toute l'aide qu'ils nous ont apportée, au Médecin Colonel M. Bonnaud, Directeur du Service de Santé, à M. W. H. Robinson, au docteur John F. Kessel, professeur à l'Université de Californie du Sud, au docteur S. M. Hardy, des Laboratoires Lederlé.

Bibliographie

Hewitt (R. I.), Wallace (W. S.), White (E.), Subba Row (Y.). — Experimental chemotherapy of filariasis. I. Experimental methods for testing drugs against naturally acquired filarial infection in cotton rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, XXXII, p. 1293.

Hewitt (R. I.), White (E.), Wallace (W. S.), Steward (H. W.), Kushner (S.), Subba Row (Y.). — Experimental chemotherapy of filariasis. II. Effect of piperazine derivatives against naturally acquired infections in cotton rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, XXXII, p. 1304.

Hewitt (R. I.), Kushner (S.), Stewart (H. W.), White (E.), Wallace (W. S.), Subba Row (Y.). — Experimenta lchemotherapy of filariasis. III. Effect of 1-diethylcarbamyl-4-methyl-piperazine-hydrochloride against naturally acquired filarial infections in Cotton rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, XXXII, p. 1314.

Hardy (S. M.), Hewitt (R. I.). Hewitt (I.), Joyner (A), Ruegsegger (J.), White (E.). — Report on a filariasis program on Ste Croix (Virgin Islands), 1948 (Unpublished).

Kenney (M.) et Hewitt (R. I.). — Treatment of bancroftian filariasis in British Guiana with Hetrazan (Unpublished).

Mazzotti (L.) et Hewitt (R.). — Tratamiento de la Onchocerciasis per el chloruro de 1-diethylcarbamyl 4-methyl-piperazine. *Medicina*, Mexico, 1948, XXVIII, p. 39.

Santiago-Stevenson (D.), Oliver Gonzalez (J.), Hewitt (R. I.). — Treatment of filariasis bancrofti with 1-diethylcarbamyl-4-methyl-piperazine hydrochloride (Hetrazan). *J. Amer. Med. Ass.*, 1947, CXXXV, p. 708.

Stefanopoulo (G. J.) et Schneider (J.). — Essais de traitement de la filariose à Loa-Loa par le 1-diéthylcarbamyl-4-méthyl-pipérazine. *C. R. Soc. Biol.*, juil. 1948, p. 930.

Institut de Recherches Médicales de l'Océanie française.
Comité Scientifique de l'Université de Californie du Sud pour les Recherches sur la Filariose dans le Pacifique.

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA FILARIOSE (*F. loa* et *F. perstans*) PAR LE 3.799 R. P.

Par E. BRYGOO (*)

Dans la région d'Ayos, deux microfilaires sont très fréquemment rencontrées au cours des examens systématiques de sang : ce sont la microfilaire *Loa* (embryon de loa-loa) et la microfilaire *perstans* (embryon de *Achantocheilonema perstans*).

(*) Séance du 9 mars 1949.

Les œdèmes fugaces dus à loa-loa ne sont pas un motif de consultation suffisant pour l'Indigène ; la pratique coutumière leur enseigne qu'il suffit de frapper un chien noir de la région atteinte pour voir l'enflure disparaître.

Quelquefois une filaire dans l'œil les amène à consulter.

La filaire *perstans* est, classiquement, non pathogène.

Pour cet essai de traitement il a donc fallu s'en tenir aux seules données de l'examen sanguin.

Le 3.799 R. P. : 1-diéthyl-carbamyl 4-méthylpipérazine (*) est présenté sous forme de comprimés blancs dosés à 0 g. 10 de base. Nous avons aussi utilisé des comprimés dosés à 0 g.025 de base.

Observation I. — N'Goo Mvongo, homme de 39 ans pesant 73 kg. Hospitalisé le 25 août pour syphilis secondaire floride.

La goutte épaisse, faite le jour de son hospitalisation, contient 129 microfilaires *perstans*.

Du 26 au 31 août, le malade reçoit une série de novarsénobenzol intensive. Les étalements de contrôle montrent :

Dates	Matin	Soir
—	—	—
26 août . .		1 microfilaire *perstans*
28 août . .	21 microfilaires *perstans*	16 » »
29 août . .	24 » »	
30 août . .		12 » »
31 août . .	11 » »	26 » »

Microfilaires dénombrées en explorant au grossissement 60 les 4 bords de l'étalement. Sauf pour la première lame, il ne semble pas y avoir de diminution des microfilaires par l'arsenic à haute dose.

Le 1er et le 2 septembre le malade absorbe, en 4 prises, chaque jour, *0 g. 45 de 3.799 R. P.* soit 6 mg. par kilogramme de poids corporel. Il se plaint de vomissements et s'évade dans la nuit du 2 au 3 septembre.

Le 1er au matin (avant le traitement) l'étalement montrait 21 microfilaires *perstans*.

Le 2 au matin, 4 microfilaires *perstans*.

La formule leucocytaire, faite le premier et le dernier jour du traitement arsenical, ainsi que la veille de l'évasion donnait les chiffres suivants :

	26,8	31,8	2,9
	—	—	—
Lymphocytes	30,5	25	16,5
Mononucléaires . . .	4	9,5	12
Polyneutrophiles . . .	36	31,5	50
Polyéosinophiles . . .	29,5	33	21
Polybasophiles . . .	—	1	0,5

(*) Spécialisé aux U. S. A. sous le nom d'Hétrazan.

Obs. II. — Makok Sawoa, femme de 50 ans, pesant 49 kg. hospitalisée pour une mycose du pied droit (type sporotrichose), traitée par Lugol, bi-iodure, Acétylarsan. Presente en outre, des ascaris et des ankylostomes.

Avant le traitement, un étalement examiné au grossissement 60, montre 13 microfilaires *perstans* et 3 microfilaires *loa*.

La malade reçoit les deux premiers jours, *o g. 20* de *3.799 R. P.* soit 4 mg. par kilogramme de poids corporel. Les 8 jours suivants, *o g. 30*, soit 6 mg. par kilogramme.

Dates	Matin		Soir	
Avant traitement	13 *perstans*,	3 *loa*	8 *perstans*,	0 *loa*
1er jour	2 »	0 »	31 »	13 »
2e jour	5 »	0 »	7 »	0 »
3e jour	3 »	1 »	2 »	2 »
4e jour	10 »	0 »	5 »	0 »
5e jour	8 »	0 »	1 »	0 »
6e jour	1 »	0 »	1 »	0 »
7e jour	1 »	0 »	1 »	0 »
8e jour	0 »	0 »		
9e jour	0 »	0 »		
10e jour	2 »	0 »		
Fin du traitement.				
11e jour	3 »	0 »		
12e jour	0 »	0 »		

Dans la lame du 5e jour au matin, une forme géante, sans cuticule ni gaine de 500 à 600 µ de long, marquée seulement par une traînée de noyaux.

Traitement très bien supporté.

La formule leucocytaire était :

	Avant traitement	11e jour
Lymphocytes	24	21
Mononucléaires	8	8
Polyneutrophiles	30	23
Polyéosinophiles	38	48

Obs. III. — Nyangono Engbang, femme de 35 ans environ, ancienne syphilitique, en traitement spécifique. Poids 45 kg.

Avant le traitement, on compte dans une goutte épaisse 67 microfilaires *loa* et 2 microfilaires *perstans*. Dans un étalement : 58 microfilaires *loa* et 5 *perstans*.

Traitée pendant 10 jours, 10 mg. par kilogramme de poids corporel en deux prises.

Les contrôles successifs (examen d'une goutte épaisse et de la périphérie d'un étalement) donnent :

Dates	Etalement				Goutte épaisse			
Avant traitement	58	*loa*,	5	*perstans*	67	*loa*,	2	*perstans*
3e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
4e jour	0	»	0	»	0	»	1	»
5e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
6e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
7e jour	0	»	0	»	0	»	1	»
8e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
9e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
10e jour	0	»	0	»	0	»	1	»
Fin du traitement.								
11e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
12e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
13e jour	0	»	0	»	0	»	2	»

Traitement bien supporté. Les microfilaires *loa* disparaissent de suite mais les microfilaires *Perstans* persistent, bien qu'en nombre restreint.

La formule leucocytaire était :

	Avant traitement	13e jour
Lymphocytes	34	25
Mononucléaires	16	8
Polyneutrophiles	24	20
Polyéosinophiles	26	46

Obs. IV. — Abanda Silas, homme de 40 ans environ pesant 61 kg., trypanosomé en deuxième période, traité par l'association Moranyl-Tryparsamide.

Une goutte épaisse ayant révélé de nombreuses microfilaires, il est mis en traitement pendant 6 jours par le 3.799 R. P. à la dose de *0 g. 60 par jour*, soit 10 mg. par kilogramme de poids corporel, en deux prises.

Dates	Goutte épaisse				Etalement			
Avant traitement	105	*loa*,	23	*perstans*	0	*loa*,	0	*perstans*
1er jour	34	»	5	»	34	»	5	»
2e jour	0	»	2	»				
3e jour	0	»	0	»				
4e jour	0	»	0	»				
5e jour	0	»	0	»				
6e jour	0	»	0	»				
Fin du traitement.								
7e jour	0	»	0	»	0	»	0	»
13e jour	0	»	0	»	0	»	0	»

Traitement très bien supporté.

La formule leucocytaire était de :

	Avant traitement	13e jour
	—	—
Lymphocytes	34	25
Mononucléaires.	16	8
Polyneutrophiles	24	20
Polyéosinophiles	26	47

Obs. V. — Biba Martin, homme de 20 ans environ, pesant 62 kg. boy d'Européen, présente un œdème filarien de la main. Pris en traitement à la dose de 10 mg par kilogramme de poids corporel, présente le lendemain un fort accès de fièvre à 40°.

Des lames faites pendant l'accès montrent quelques rares hématozoaires mais l'absence de filaires. Avant le traitement la goutte épaisse contenait 22 microfilaires *loa* et une microfilaire *perstans*, l'étalement : 2 *loa* et 1 *perstans*. Toutes les lames faites les jours suivants sont négatives.

La formule leucocytaire faite avant le traitement montrait : 11 lymphocytes, 23 mononucléaires, 30 polyneutro et 36 polyéosinophiles.

Conclusions

Le 3.799 R. P. a une efficacité certaine sur les microfilaires de *F. loa*, mais une efficacité moindre ou nulle sur les microfilaires de *F. perstans*.

Le médicament est, dans l'ensemble, bien supporté.

Dans l'observation n° 1 il s'agit d'un malade peu soucieux d'absorber un médicament dont il ne comprenait pas l'utilité, de même que celle des prises de sang quotidiennes. Il a d'abord invoqué des vomissements, puis s'est enfui.

La dose de 10 mg. par kilogramme de poids corporel a été bien supportée. L'accès fébrile observé dans l'observation V n'est peut-être qu'une simple coïncidence qui mérite cependant d'être relevée.

Dans les trois observations complètes, il y a une nette augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles, augmentation vraisemblablement en rapport avec la lyse des microfilaires.

(Travail du Service de Santé du Cameroun).

Discussion.

J. Schneider. — Les observations que je viens de présenter au nom de M. Brygoo ont, à notre point de vue, un intérêt très grand.

Elles confirment les résultats déjà observés par Stefanopoulo et

moi-même en ce qui concerne la remarquable activité du 3.799 R. P. sur les microfilaires de *F. loa*, résultats qui, s'ajoutant à ceux obtenus par les auteurs américains vis-à-vis de *F. bancrofti*, font que nous pouvons considérer à l'heure actuelle ce nouveau synthétique comme le produit le plus actif connu pour le traitement de la filariose.

Grâce au travail de M. Brygoo, nous avons pu avoir une opinion sur l'activité du 3 799 R. P. sur *F. perstans* et les résultats de cette expérimentation nous montrent que ce nouveau filaricide a une activité bien moindre sur cette variété de filaire que sur les 2 autres.

Nous sommes fort heureux de constater que la variété de filaire qui présente le plus de résistance à la nouvelle thérapeutique est celle qui donne le moins d'accidents cliniques.

En effet, de toutes les filaires, *F. perstans* est la plus communément tolérée sans provoquer de symptômes cliniques.

Cette connaissance du peu d'action du 3.799 R. P. sur *F. perstans* est, à notre avis, de première importance car dans les pays d'endémie filarienne à *F. loa* il est en effet très fréquent de rencontrer l'association de *F. perstans*. Dans l'interprétation des résultats de traitement, tant curatif que prophylactique (pour lequel une expérimentation est actuellement en cours), il est absolument nécessaire de faire un diagnostic parasitologique précis des microfilaires constatées à l'examen microscopique. L'erreur de diagnostic parasitologique peut être très grave et faire croire à une persistance des microfilaires de l'espèce pathogène (*F. loa*) alors que seules persistent des microfilaires à *F. perstans*, non pathogènes.

Enfin, dans les observations de M. Brygoo, nous avons retrouvé dans les contrôles hématologiques les résultats déjà signalés dans la première publication que nous avons faite avec M. Stéfanopoulo concernant l'éosinophilie.

Il est remarquable de constater en effet qu'au début du traitement, en même temps que disparaissent les microfilaires, on note, de façon constante, une élévation du taux de l'éosinophilie sanguine.

Lorsque le traitement est poursuivi suffisamment longtemps et que les contrôles hématologiques sont faits régulièrement pendant des semaines, nous avons pu constater que, dans la grande majorité des cas, le chiffre des éosinophiles revient à la normale dans un délai qui peut souvent atteindre plusieurs mois.

Avec M. Stéfanopoulo, nous avons l'intention très prochainement, de rapporter de nouvelles observations de traitement de *F. loa* qui apporteront une double confirmation de l'activité remarquable du 3.799 R. P. sur les microfilaires de *F loa* et sur la

nécessité de répéter les cures de traitement curatif pour obtenir de bons résultats dans le traitement de cette filariose.

M. L. Tanon reconnaît que le 3.799 R. P. a une action assez rapide sur les filaires, surtout constatable chez les embryons. Ceux-ci sont d'ailleurs sensibles à d'autres corps, comme beaucoup d'arsénicaux organiques, mais souvent plus lentement.

Il demande à J. Schneider si des observations ont été faites à propos des œdèmes filariens et de l'éléphantiasis. Il lui paraît que l'action est à peu près nulle, surtout si la lésion est ancienne.

M. G. Muraz. — Hors la question de spécificité d'action filarienne dont vient de nous entretenir J. Schneider, je crois devoir signaler *tout l'intérêt social* qui s'attacherait à des essais du 3.799 conduits dans des régions de la France d'outre-mer où sévit la volvulose oculaire.

Incidence souvent terminale de l'onchocercose, cette affection se rencontre fréquemment dans les territoires qu'infestent les simulies.

C'est ainsi qu'avec mon adjoint le Médecin colonel Pierre Richet (qui, après Hissette au Congo Belge, révéla en Afrique Noire la fréquence et la gravité de ces cécités filariennes) j'ai trouvé *un pourcentage d'environ 10 o/o d'aveugles* dans certains villages de cette zone : Est de la Haute-Volta-Nord Togo-Nord Dahomey. C'était là l'implacable aboutissant (aucune thérapeutique connue à ce jour) de l'affection de ces malades, porteurs de nodules filariens sur les côtes et sur la nuque, à qui l'aspect psoriasiforme de leur gale filarienne fit donner le nom si caractéristique d' « hommes-caïmans ».

Toutefois, G. Lavier et R. Montel m'ont récemment fait connaître qu'au Guatémala l'expérimentation du 3.799 dans les filarioses date déjà de 3 ans environ ; que ce produit tue assez vite les microfilaires ; beaucoup moins rapidement et complètement les adultes ; que les toxines qu'il libère provoquent des réactions générales, particulièrement accusées dans l'onchocercose.

Il conviendra donc, là où ce corps (voisin de la pipérazine) sera mis en essai, d'employer conjointement un antihistaminique, ainsi d'ailleurs que M. J. Schneider n'a pas manqué de le conseiller.

Ce sera le cas, notamment, de faire ainsi dans l'expérimentation en cours. J. Schneider nous dit, en effet, que le très actif médecin commandant Robineau, créateur du Centre ophtalmologique de Bamako, que j'ai vu à l'œuvre en 1946, est chargé de conduire de tels essais dans des zones soudanaises où ont été constatés ces graves méfaits des simulies, l'onchocercose et la volvulose oculaire.

M. STEFANOPOULO. — D'après la communication que vient de nous faire M. SCHNEIDER, l'hétrazan n'aurait aucune action sur la *F. perstans* ou tout au moins sur ses embryons.

Je ne pense pas qu'une seule cure de quelques jours à laquelle ont été soumis les malades de M. BRYGOO, soit suffisante pour conclure d'une façon définitive de l'activité ou non de ce produit sur *F. perstans* dans son stade embryonnaire ou même adulte. On doit, à mon avis, continuer l'expérimentation plus longtemps. J'ai eu l'occasion de voir disparaître (momentanément peut-être) les microfilaires de *F. perstans* seulement après une 4e cure à l'hétrazan, dans le cas d'un européen infecté simultanément de *F. loa*. A remarquer que les microfilaires de cette dernière avaient disparu de la circulation sanguine, dès les premiers jours de la première cure. Il s'agit de cures de 4 g. de 1-diéthyl-carbamyl 4-méthyl pipérazine, pris en 10 jours ; ces cures sont espacées par des périodes de repos de 15 à 20 jours. C'est le mode d'administration que j'ai adopté pour le moment et qui semble réussir. Pour les enfants, on emploie des doses moindres.

M. MURAZ vient d'envisager, à juste titre, la possibilité d'un traitement en masse des indigènes atteints d'onchocercose, dans les régions où cette maladie provoque tant de cécités.

Indépendamment du fait de savoir si l'on peut entreprendre, à l'heure actuelle, une lutte de telle envergure, je me permets de rappeler que, ainsi que nous l'avons déjà noté, J. SCHNEIDER et moi *(C.R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 930), le premier contact du produit avec l'organisme, atteint de *F. loa*, provoque des réactions parfois violentes. Ces réactions qui semblent être d'ordre anaphylactique ou allergique, durent 24 à 48 heures — rarement plus longtemps — et apparaissent souvent dès la prise du premier comprimé ; on observe alors du prurit intense, de l'urticaire, ou de l'érythème polymorphe, accompagnés la plupart du temps, d'une poussée d'éosinophilie, de douleurs articulaires, de fièvre. Parfois, il se produit un réveil du paludisme ; aussi je n'hésite pas à associer, chez les anciens coloniaux, une cure antipaludéenne préventive.

Ces réactions, plus fréquentes avce *F. bancrofti* qu'avec *F. loa*, sont particulièrement violentes et constantes dans l'*onchocercose* où elles prennent surtout la forme de réactions focales, ainsi que j'ai pu le constater récemment chez un malade. Il s'agissait d'un sujet de 47 ans, porteur d'une trentaine de kystes en évolution, alors que l'on venait, sur le conseil de notre collègue L. BRUMPT, de lui en exciser 22 autres. Or la réaction générale et la réactivation locale (prurit et sensation de brûlure) des lésions, même éteintes, sous l'effet des 2 premières doses de 0,05 g. de 1-diéthyl-carbamyl 4-méthyl-pipérazine, furent tellement intenses, malgré la prise des

antihistaminiques, que le malade s'est refusé à toute continuation du traitement. Notamment on constatait, 48 heures après, une augmentation des adénopathies inguinales, existant auparavant, et du volume des kystes qui étaient devenus rouges et couverts de lésions de grattage. Aussi ai-je refusé récemment de traiter une malade que m'avait présentée notre collègue Dezest et qui présentait des troubles oculaires dus à une onchocercose, étant donné qu'elle ne pouvait rester sous surveillance médicale, pendant les premiers jours du traitement. D'ailleurs il me semble prudent d'instituer ce traitement, en commençant, à petites doses que l'on augmente progressivement par la suite ainsi que vous le pratiquez avec Schneider.

Ce qui me semble réalisable, à l'heure actuelle, à côté du traitement curatif, c'est le traitement préventif de nos coloniaux qui se rendent dans les régions d'endémicité filarienne. Je fais surtout allusion aux travailleurs de la forêt équatoriale en A. E. F. et en particulier au Gabon, et de certaines régions de l'Oubangui-Chari, du Congo et du Cameroun où la *F. loa* abonde. Cette étude est actuellement poursuivie, et nous avons des raisons de croire avec J. Schneider que l'hétrazan agirait sur les filaires « métacycliques » infectantes pour l'homme, portées par les *Chrysops*.

Il va sans dire que le traitement curatif appliqué surtout en masse et d'une façon appropriée s'il ne tue pas dans tous les cas les vers adultes en faisant disparaître les microfilaires de la circulation constituera une arme de prophylaxie des filarioses comme celle à *Bancrofti* et surtout à *Loa* des plus efficaces.

M. L. R. Montel. — De nombreux faits déjà constatés permettent d'espérer une action de l'Hetrazan sur les filaires adultes. Culberton et Bose en 1944, Brown la même année, Culberton, Bose et Olivier Gonzalez en 1945 ont observé que les dérivés de l'antimoine amenaient la mort des adultes de la filaire *Litomosoïdes carinii* dans la cavité pleurale du rat du coton. Lawton, Brady, Ness et Haskins en 1945 attribuent la disparition des microfilaires de *dirofilaria immitis* par action des antimoniaux, à des modifications provoquées par le traitement stibié dans le contenu utérin des filaires adultes, les œufs seraient frappés de stérilité. Ces constatations ont été confirmées par la suite.

Dans le traitement de la filariose il faut distinguer : 1° la thérapeutique de la filariose asymptomatique dont on vérifie l'efficacité par la disparition des microfilaires du sang circulant (Antimoniaux, Hetrazan) ; 2° La thérapeutique symptomatique de la crise de *lymphangite éléphantiasigène* des pays chauds qui ressort des sulfamides et éventuellement du carbone intraveineux (méthode de Saint-Jacques de Montréal) employé par moi en 1936. Les antimo-

niaux et l'Hetrazan trouveront ici leur indication pour lutter contre les filaires adultes et contre l'envahissement lymphatico-sanguin par les microfilaires quand elles sont en cause ; 3° La thérapeutique chirurgicale de l'éléphantiasis (Olivier 1946, Servelle 1947) par les sympathectomies, la splanchnicotomie et la lymphangiectomie superficielle totale. Comme adjuvants ou préparants à l'intervention chirurgicale les sulfamides, la Pénicilline, les injections de fibrolysine (Castellani), la compression, le drainage de posture ne devront pas être négligés.

Les antifilariens tireront leurs indications de la présence des parasites (thérapeutique étiologique).

M. R. Deschiens. — A propos de la chimiothéraphie des filarioses à *W. bancrofti* et à *L. loa* par les dérivés de la pipérazine, tels que l'Hétrazan, qui possèdent 3 fonctions aminées dans leur molécule, je ferai les observations suivantes : nous avons étudié avec E. Fourneau et Funck, entre 1942 et 1947, les propriétés anthelminthiques des dérivés de l'éthylène-diamine. Certains de ces dérivés qui offrent 2 fonctions aminées dans leur molécule ont une action anthelminthique marquée sur certains Nématodes parasites du tube digestif ; cette action peut être mise en évidence expérimentalement, et les résultats que nous avons obtenus à cet égard, ont été publiés dans la thèse de doctorat en médecine de notre collaborateur R. Mehrez (Paris, 1947). On sait d'autre part que l'activité trypanocide de certains dérivés de l'éthylène-diamine a été établie par Funck et M. Lwoff. Nous avons, en 1942, tenté de traiter la filariose de la caille par un dérivé de l'éthylène-diamine le 1921-F, mais les circonstances de l'époque et la rareté des animaux dont nous disposions ne nous ont pas permis de mener à bien des expériences valables. Or l'éthylène-diamine $NH^2 — CH^2 — CH^2 — NH^2$ est un corps de la série acyclique qui, par cyclisation et élimination de 2 NH^3, conduit à la pipérazine, corps de la série cyclique qui est d'ailleurs à la limite des séries acycliques et cyclique.

NH
CH^2 CH^2
CH^2 CH^2
NH

Il serait intéressant, en raison de ces analogies, de rechercher si, parmi les dérivés de l'éthylène-diamine, certains se montrent filaricides au même titre que certains dérivés de la pipérazine. Le fait que la pipérazine et ses dérivés ont une action anthelminthique plus large que leur action filaricide, ainsi que l'ont observé notre col-

laborateur Coisnard et notre collègue Roman, de Lyon, singulièrement dans l'oxyurose de la souris et de l'homme, apporte un argument supplémentaire à l'intérêt qu'il pourrait y avoir à engager des recherches dans cette voie. Nous ajouterons que les dérivés de l'éthylène-diamine peuvent être administrés *per os*, que la dose curative est située au voisinage de 0,005 par kilogramme de poids, et que le coefficient chimiothérapeutique, C/T, du 1921-F, par exemple, est de 0,1. Si la préparation chimique des dérivés de l'éthylène-dianime est moins simple que celle des dérivés de la pipérazine, cet inconvénient céderait dans l'éventualité d'une action filaricide plus marquée des dérivés de l'éthylène-diamine.

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 1er JUIN 1948

Résumé des communications présentées.

M. J. Goulard (Nossi-Bé) : *Acétonémie et paludisme.*

L'auteur rapporte la fréquence des vomissements cycliques avec acétonémie à cause du paludisme chez les enfants sous les tropiques.

Il distingue deux formes :

L'acétonémie simple : sans température, seulement marquée par l'intolérance gastrique et cédant facilement à l'ingestion d'une solution de bicarbonate de soude dans de l'eau sucrée.

L'acétonémie fébrile : qui peut se présenter sous deux aspects :

La *forme bénigne* s'accompagnant de fièvre et de convulsions, et que le traitement du paludisme associé à un traitement symptomatique (potion Rivière) combat simplement et la *forme maligne* qui simule l'accès pernicieux et qui est justiciable, avant tout traitement antipalustre, d'une thérapeutique symptomatique d'urgence .

Thérapeutique proposée . ponction lombaire pour arrêter les convulsions ; 5 à 10 unités d'insuline suivies d'une injection sous-cutanée de 250 cm^3 de sérum glucosé.

H. Journe : *Syndrome Parkinsonien. Importance des réactions du liquide céphalo-rachidien à la phase terminale de la maladie.*

De Lostalot . *Sur trois cas de goitre avec basedowisme chez des militaires du corps expéditionnaire de Madagascar.*

M. F. Estrade : *Premiers cas de peste bubonique et pulmonaire guéris à Madagascar par la Streptomycine.*

L'auteur rapporte les observations de deux malades atteints l'un de peste bubonique et l'autre de peste pulmonaire, guéris par la Streptomycine. Il a précisé que les anciens moyens curatifs employés (sérum bactériophage ou Sulfamidés associés au sérum) sont sans effet sur la peste pulmonaire.

De ses observations le docteur Estrade conclut que :

1° La Streptomycine dans la peste pulmonaire, comme dans la bubonique fait, dès la première application, disparaître la virulence, pour l'animal, des bacilles pesteux.

2° La peste bubonique semble guérir par traitement à la Streptomycine même avec de faibles doses.

3° Il semble bien que la même remarque pourra être faite pour la peste pulmonaire.

Discussion. — M. J. Robic — A propos de la communication de M. Estrade — fait remarquer, que, seul le crachat prélevé au moment de l'apparition des premiers signes suspects, a donné la peste au cobaye.

Un crachat recueilli exactement 4 heures après l'injection de la première dose de Streptomycine, soit o g. 50 s'est révélé, à notre grande surprise, dépourvu de toute virulence. Cependant, il montrait à l'examen microscopique la présence de nombreux pneumocoques en chaînette, et de certains germes, ne prenant pas le gram qui ressemblaient à des bacilles de Yersin.

Dans la suite, les crachats ont été recueillis, matin et soir pendant plusieurs jours. Quelques crachats striés de sang, ont continué à montrer la présence de ces germes suspects. Les résultats des nombreuses inoculations pratiquées à l'Institut Pasteur, ayant été négatifs, on peut se demander s'il s'agit de bacilles pesteux ayant perdu leur virulence.

A l'avenir, dans des cas semblables, il sera intéressant d'essayer d'en obtenir une culture par ensemencement des crachats.

M. Raboisson : *Traitement d'urgence des hémorragies et des chocs.*

SÉANCE DU 6 JUILLET 1948

M. R. Neel : *Bilan d'un an de recherches sur les Salmonelloses à Madagascar.*

L'auteur fait l'inventaire des Salmonelles humaines et animales rencontrées à Madagascar en 1947.

De cette étude détaillée il tire les conclusions suivantes .

Durant 1947, il a isolé 19 Salmonelles pour 61 bacilles d'Eberth soit : 23,75 o/o du total des souches. Les plus fréquemment rencontrées en dehors de *Salmonella typhi* sont celles du groupe C et du groupe A. Ce sont les paratyphiques A et C qui ont été rencontrés le plus souvent en 1947. Ces Salmonelles ont été isolées : 10 fois par coproculture, 9 fois par hémoculture, chez 8 Européens et 11 autochtones.

On les a trouvées à l'origine de . syndrome typhique : 10 fois (Para A, B, C, Manhattan) ; gastro-entérite, entérite traînante : 4 fois ; syndrome dysentérique typique, sans amibes, ni bacilles dysentériques : 5 fois.

Il faut donc penser à cette étiologie en dehors des étiologies classiques.

Deux des Salmonelles trouvées chez l'homme : *S. newport* et *S. typhi murium* ont été retrouvées chez le porc. Il serait intéressant d'examiner les charcuteries crues pour voir si sa consommation ne serait pas à l'origine des infections humaines.

Les Salmonelles para B et type Gaertner semblent exceptionnelles ou absentes.

L'auteur termine en précisant que ces conclusions sont purement provisoires et seront sans doute à modifier avec les nouvelles souches isolées cette année.

Discussion. — M. Journe constate au point de vue clinique, la fréquence des complications ostéo-articulaires graves évolutives, des manifestations psychiques, du syndrome méningé.

M. Payet signale qu'il a soigné un jeune homme atteint d'une Salmonellose à *Salmonella thomson* dont l'évolution sévère fut surtout caractérisée par un état délirant important et violent ayant duré deux semaines.

M. Boulnois : *Un cas de Fièvre typhoïde grave traité par la Streptomycine. Guérison.*

Discussion. — MM. R. Neel, Journe et Payet.

M. LEPAGE : *Analyse des travaux américains sur le sang conservé et les produits de remplacement.*

M. RABOISSON *Suite de l'étude sur la Réanimation.*

SÉANCE DU 3 AOUT 1948

MM. BOULNOIS, GUICHENET et GRUCHET : *La paludrine et le paludisme.*

Les auteurs rapportent les résultats de leur expérimentation faite à l'hôpital des enfants de Tananarive, l'ensemble de ces résultats est très favorable.

M. DE LOSTALOT : *Notes cliniques et thérapeutiques à propos d'une épidémie récente de diarrhée toxique infantile.*

SÉANCE DU 7 SEPTEMBRE 1948

M. RABOISSON propose la diffusion des discussions sur le choléra infantile sous forme d'une brochure réalisée au duplicateur. Cette proposition est approuvée par tous les membres.

M. BUCK : *Sur un cas d'infestation massive à œstrus ovis avec localisation inhabituelle sur une antenaise mérinos Sud-Afrique.*

M. PAYET, RANDRIAMBELO et RABAKOARINTSOA présentent *5 observations de traitement par la paludrine.*

Dans 4 cas la paludrine n'a pas donné un résultat meilleur que les thérapeutiques classiques. Elle a été parfaitement bien supportée mais n'a présenté que peu d'action sur l'hématozoaire, gamètes et surtout schizontes ayant été retrouvés dans le sang périphérique jusqu'à la fin du traitement.

La cinquième observation représente au contraire le succès type tel qu'il correspond aux descriptions des Anglo-Américains. On ne doit pas adopter ces conclusions sans réserve car le paludisme local se comporte souvent très différemment des paludismes d'autre pays qu'il s'agisse de sa clinique, de sa virulence et enfin de son accessibilité à la thérapeutique anti-malarienne.

Discussion. — MM. JOURNE, LAVERGNE, RABOISSON et BOULNOIS.

M. Journe : *Important syndrome myocardique au décours de l'évolution d'un tétanos.*

MM. Payet et Randriambelo : *Abcès du foie fistulisé dans l'estomac.*

SÉANCE DU 5 OCTOBRE 1948

MM. d'Haussy, Raharijaona et Ramamba : *Un cas de fistule gastro-cutanée.*

Les auteurs rapportent un cas de fistule gastro-cutanée à long trajet, affection très rare dont il existe qu'une soixantaine de cas dans la littérature. Il s'agit d'un malgache de 32 ans qui a présenté en juin 1947 un syndrome délirant fébrile au cours duquel apparut une tuméfaction douloureuse de l'hypochondre gauche, que l'on prit d'autant plus facilement pour une splénomégalie que ce malade présentait un séro-diagnosti· positif à l'Eberth au 1/400 (vraisemblablement lié à une vaccination antérieure). Après fistulisation le malade a pu reprendre une vie normale. La radiographie après lipiodol intrafistulaire montre très nettement la communication gastro-cutanée. Les auteurs pensent qu'il s'agit vraisemblablement d'une fistule consécutive à la perforation d'un ulcère de la face antérieure de l'estomac.

Discussion. — M. Journe demande si ce n'est pas un abcès splénique fistulisé dans l'estomac et puis à l'extérieur.

M. M. Payet fait remarquer que dans ce cas la thérapeutique serait d'essayer l'alimentation duodénale pour mettre l'estomac au repos.

M. Raboisson pense qu'il s'agit d'un ulcère de l'estomac perforé ayant déterminé une péritonite torpide fistulisée, à la longue, au niveau de la paroi cutanée.

MM. d'Haussy et Ramasomanana : *Unlcère perforé de l'estomac à Tananarive.*

Les auteurs rapportent trois cas d'ulcères perforés de l'estomac qu'ils ont observés dans le service de chirurgie de Befelatanana depuis le début de l'année 1948. Ils se demandent si la rareté de la perforation des ulcères gastriques et si les statistiques du service correspondent à la réalité.

Discussion. — M. Payet pense que l'ulcère de l'estomac est fréquent à Tananarive et que le service de médecine en observe de beaucoup plus nombreux cas que le service de chirurgie.

M. Radaody confirme cette opinion et ajoute que la cancérisation est également observée chez le Malgache.

M. Raborsson signale la fréquence d'ulcères de l'estomac chez les jaunes (Annamites) et pense lui aussi que cette affection est fréquente à Tananarive. Il ajoute qu'il faut adresser ces malades assez tôt au chirurgien.

MM. Neel et Journe : *Un cas de Leucémie lymphoïde à évolution aiguë (Présentation de lames).*

Les auteurs rapportent un cas de leucémie lymphoide à évolution aiguë chez un malgache de 48 ans traité à l'hôpital de Befelatanana en juillet 1948 pour anémie intense et hémorragie des muqueuses des voies aériennes supérieures, et concluent, chez ce malade, à l'existence d'une leucémie lymphatique à forme médullaire et à évolution rapide compliquée d'anémie aplastique grave, à forme aleucique et hémorragique et sans transformation terminale en leucémie aiguë comme cela est presque de règle dans les leucémies lymphatiques.

M. Ratrema note la rareté des leucémies à Madagascar et notamment les leucémies aiguës.

M. Journe : *Traitement des convulsions de l'enfance par la Novocaïne intraveineuse et son utilisation comme médication associée dans la thérapeutique de l'accès pernicieux palustre.*

Cette médication par la novocaïne intraveineuse, déjà utilisée avec des indications très variées, semble avoir un effet surtout sur les brusques perturbations neuro-végétatives. Celles-ci existant à un haut degré dans les crises convulsives de l'enfance et dans l'accès pernicieux palustre nous avons pensé à l'utiliser dans ces deux cas. La technique est celle utilisée habituellement; la dose de novocaïne à 2 o/o sans adrénaline étant de 2 cm^3 pour le nourrisson au-dessous d'un an, jusqu'à 10 cm^3 chez le grand enfant et l'adulte; l'injection peut être renouvelée sans danger si la 1re injection n'a pas donné de résultat. La voie utilisée chez le nourrisson aux veines inaccessibles, a été la voie intra-tibiale. Sept observations sont rapportées avec six succès et un échec. Quatre observations de convulsions d'origine mal déterminée. Trois observations d'accès pernicieux avec manifestations cérébrales importantes — convulsions ou coma.

Les résultats ont été dans la plupart des cas spectaculaires : l'action sur l'état de mal convulsif est le plus important, celui-ci cède en général 10 à 15 minutes après l'injection.

Action rapide sur les troubles de la régulation thermique et neuro-végétative. Rétrocession de l'état comateux. Dans les cas

d'accès pernicieux palustre, dont le traitement spécifique est souvent incapable de faire rétrocéder des perturbations neuro-végétatives ou l'hématozoaire n'a joué qu'un rôle déclanchant, la novocaine semble donc être une thérapeutique symptomatique adjuvante de premier plan.

SÉANCE DU 1er FÉVRIER 1949

M. Veyre : *Présentation de malades.*

M. Poisson : *Lymphosarcomatose généralisée chez le chien (Présentation de lames).*

M. Goulard : *Vitesse de sédimentation et paludisme.*

Rappelant les grandes indications classiques et les résultats de l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire, l'auteur expose une technique, mesure simple et aisément réalisable partout.

MM. Payet, Rakotobe et Mlle La Sère : *Accès pernicieux traité par la nivaquine et note préliminaire sur l'action curative de ce médicament.*

Les auteurs rapportent 14 cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* traités par la nivaquine chez des enfants de moins de deux ans. Parmi ces cas deux étaient hématologiquement pernicieux. De ces observations ils tirent les conclusions provisoires suivantes.

De notre expérimentation portant sur 14 cas de paludisme à *falciparum* se dégage une impression d'ensemble favorable. Cependant nos constatations ne sont pas absolument calquées sur celles de Schneider, Decourt et Mechali et en diffèrent sur les points suivants :

L'action sur la température nous a semblé moins rapide : 1 jour 57 en moyenne dans les travaux de ces auteurs, 2 jours à 2 jours et demi en moyenne chez nos malades.

La durée moyenne de la persistance des schizontes nous a paru également plus longue 2 jours 50 en moyenne pour les auteurs : 3 à 5 jours chez nos malades.

De plus nous avons relevé sur 14 cas 3 cas d'intolérance nette avec ses réserves toutefois qu'il s'agit dans notre expérimentation d'enfant très jeune ou de nourrissons, et que dans aucun cas les manifestations d'intolérance n'ont géné le traitement d'attaque des accès.

Pour terminer enfin soulignons la remarquable action du médi-

MM. JOURNE et RAHARIJAONA : *Remarques au sujet de l'évolution d'un ulcère gastrique de la petite courbure. Présentation de documents radiologiques de la pièce opératoire.*

M. JOURNE : *A propos de deux cas de mort subite par arachnoïdite de la base observés chez des malgaches.*

Deux autopsies médico-légales pratiquées pour mort subite nous ont permis de mettre en évidence sur les cadavres des lésions d'arachnoïdite.

Dans le premier cas chez une jeune femme, un kyste séreux à développement intra-ventriculaire avait entraîné un blocage par obstruction de l'orifice antérieur de l'aqueduc de Sylvius.

Dans le deuxième cas chez un jeune tirailleur, arachnoïdite diffuse de base et de la fosse cérébrale postérieure ayant entraîné un bloquage ventriculaire total, par obstruction des orifices de Magendie. Dans les deux heures qui ont précédé la mort, ce sujet en bonne santé apparente avait présenté des crises convulsives suivies de coma.

Ces deux cas apportent la preuve de l'existence dans la pathologie malgache des « Méningo-épendymites chroniques exudatives et adhésives encore dénommées plus simplement : Arachnoïdite. Les causes qui sont invoquées par les auteurs métropolitains comme pouvant déclancher ces lésions, existent fréquemment dans la pathologie de l'île, en particulier :

Infection générale : grippe, typhoïde, pneumonie.

Reliquat d'hémorragies méningées.

Reliquat de méningites à méningo et à pneumo. Deux observations personnelles sont rapportées, concernant cette cause.

Infections locales intéressant les cavités de la face.

La syphilis : Pourrait-on invoquer aussi le paludisme chronique ? Bien souvent il n'existe enfin pas de cause évidente. Au point de vue clinique, les phénomènes se déroulent avec la brutalité, les poussées capricieuses et imprévisibles, qui peuvent provoquer la mort brutale comme dans les 2 observations qui ont motivé cette publication ; on donne des manifestations cliniques nerveuses épisodiques, transitoires régressives dont nous rapportons un exemple très démonstratif celui d'un jeune tirailleur présentant un kyste arachnoïdien de la région fronto-rolandique avec crises Bravais-Jacksonienne et hémiplégie consécutive transitoire.

MM. PAYET, VEYRE et RAKOTOBE : *Les possibilités du traitement de l'hérédo-syphilis par la « Pénicilline ».*

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 3e TRIMESTRE, Nº D'ORDRE 904, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566), LAVAL, Nº 1086. — 7-1949.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

M. R. DESCHIENS. — J'ai l'honneur de déposer, sur le Bureau de notre Société, le *Manuel de Pathologie exotique* de C. MATHIS et R. PONS.

Nos collègues ont voulu écrire un livre s'adressant tout spécialement au médecin praticien. De propos délibéré, ils l'ont donc dépouillé de toute érudition et ils se sont attachés à l'étude de la clinique, du diagnostic et du traitement.

La division qu'ils ont adoptée en classant les maladies selon la nature de l'agent étiologique : protozoaires, bactéries, ultra-virus, helminthes et en suivant l'ordre didactique permet au lecteur de s'orienter facilement et de trouver rapidement le renseignement désiré. Sous la rubrique : Maladies diverses, ils ont groupé celles dont l'étiologie est complexe ou encore mal élucidée. En ce qui concerne le béribéri et la sprue dont la bibliographie est considérable, ils ont condensé les dernières acquisitions en deux schémas très compréhensifs qui permettent aux débutants de se faire une idée des conceptions actuellement en faveur.

Le *Manuel* de MATHIS et PONS qui a le caractère d'un abrégé ne fait pas double emploi avec le *Précis de Médecine Coloniale* de nos Collègues CH. JOYEUX et A. SICÉ.

Les maladies des pays chauds constituent un si vaste domaine que l'on ne peut s'y engager sans guide. L'ouvrage de MATHIS et PONS a pour ambition de remplir ce rôle. Fruit d'une expérience de plus de 30 ans acquise dans les services hospitaliers et les labora-

toires des régions tropicales, il sera de la plus grande utilité pour les médecins de la métropole comme pour ceux de la France d'outre mer.

La typographie et la présentation de ce livre font honneur aux Presses Universitaires de France qui ont assumé la tâche de le publier à une époque où l'édition médicale rencontre tant de difficultés.

INFORMATION

L'Institut de Médecine tropicale et d'Hygiène d'Amsterdam annonce la création d'un nouveau périodique de médecine tropicale hollandais, périodique publié en langue anglaise : *Documenta Neerlandica et Indonesica de Morbis Tropicis*. Ce périodique est inscrit sur la liste des échanges du *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*.

ERRATA

L. Launoy : « Précisions sur la virulence actuelle de *T. gambiense* (souche Yaoundé) pour le rat », p. 240, vol. LXII, n° 5-6, 1949. A l'avant-dernière ligne de cette page, *lire* : « Rappelons que la pénicilline et les pénécillinates *alcalins* sont sans action ... » *au lieu de* : « Rappelons que la pénicilline et les pénécillinates sont sans action ... ».

H. Floch et E. Abonnenc : « Sur l'identification de *Trypanosoma conorrhini* (Donovan 1909) ; sa présence en Guyane française », p. 227, vol. XLII, n° 5-6, 1949. Au 3e paragraphe de cette page, *lire* : « On *ne* peut classer *Trypanosoma conorrhini* dans ce genre ... » *au lieu de* : « On peut classer ... ».

COMMUNICATIONS

AGGLUTINATION DE *PASTEURELLA PESTIS* PAR LE SÉRUM DES PESTEUX (PESTE BUBONIQUE ET PESTE PULMONAIRE)

Par R. FAVAREL (*)

Les renseignements fournis par l'agglutination du B. de YERSIN par le sérum des individus atteints de peste ne jouissent pas d'un grand crédit ; il faut bien dire que la confirmation d'un diagnostic de peste n'est généralement pas demandée à l'agglutination mais, après constatation du B. pesteux dans les produits pathologiques, à l'isolement et à l'identification du germe, la plupart du temps après inoculation au cobaye.

Il est cependant des cas où l'agglutination peut donner des renseignements précieux : ce sont d'une part les cas où l'inoculation au cobaye est défaillante (produits pathologiques destinés à l'inoculation arrivant au laboratoire dans des conditions défectueuses ou des délais trop longs) et d'autre part les cas où l'on désire faire un diagnostic rétrospectif chez un individu guéri.

Pour juger de la valeur de l'agglutination dans la peste, nous l'avons étudiée dans 20 cas : 16 cas de peste bubonique et 4 cas de peste pulmonaire ; la présente note se propose de consigner nos constatations.

Technique. — Emulsion minutieuse à l'anse de platine en eau salée à 8,5 o/oo d'une culture de *P. pestis* sur gélose inclinée incubée pendant 48 heures *à 37°*, émulsion donnant une opacité correspondant environ à 1 milliard de germes par centimètre cube. Dilution du sérum à éprouver aux taux de 1/5, 1/10, 1/20, etc..., dans un volume de o cm^3 5. Addition à chaque tube de o cm^3 5 d'émulsion microbienne, donnant des dilutions finales aux 1/10, 1/20, 1/40, etc..., un tube témoin reçoit o cm^3 5 de suspension microbienne et o cm^3 d'eau salée. Incubation à 37° pendant 24 heures. Lecture à la sortie de l'étuve ou dans les heures qui suivent.

Résultats. — La quasi-totalité des cas de peste que nous avons

(*) Séance du 11 mai 1949.

étudiés étaient des cas traités dans les divers lazarets de l'Ile (*) le traitement étant mis en œuvre dès l'arrivée du malade. Il s'agit donc d'une maladie stoppée dans son évolution, et parfois dès les premiers symptômes, et il ne faut donc pas s'étonner de trouver des taux d'agglutination relativement faibles. Toutefois, toutes les agglutinations pratiquées à partir de cas de peste authentiques se sont montrées franchement positives avec des sérums prélevés à partir du 7e jour après le début de la maladie.

a) 3 cas de peste bubonique dans lesquels les sérums ont été prélevés respectivement les 3e, 4e et 5e jours de la maladie ont été négatifs. Les deux premiers sont devenus positifs le 7e jour, l'un au 1/20, l'autre au 1/40. Le 3e malade est décédé le 6e jour.

b) 13 cas de peste (9 cas de peste bubonique et 4 cas de peste pulmonaire) dans lesquels les sérums ont été prélevés de 1 semaine à 2 mois après le début de la maladie ont donné des agglutinations positives à des taux divers, variant de 1/20 à 1/160. L'un des cas (Ralaizafy, 42 ans, Ambositra) a été suivi par des examens successifs : il a agglutiné aux 1/40 le 12e jour, 1/40 le 17e jour, 1/160 les 22e, 28e, 33e, 40e et 47e jours ; un autre cas, suivi également pendant quelque temps, n'a pas dépassé le taux de 1/40 ; 5 autres cas de peste bubonique ont plafonné à 1/40 et 2 autres cas à 1/80.

Les 4 cas de peste pulmonaire pour lesquels nous avons pu rechercher l'agglutination sont les 2 cas d'Antsirabé guéris en 1947 par les sulfamides (docteur Chartres) et les 2 premiers cas de peste pulmonaire guéris par la Streptomycine (docteur Estrade). Il est inutile de préciser que ces malades, au moins pour les 3 premiers d'entre eux, ont été traités dès l'apparition des premiers symptômes. Le sang a été prélevé 1 mois après le début de la maladie pour les 2 cas d'Antsirabé, 7 jours après le début de la maladie pour le 1er cas guéri par la Streptomycine : les 3 sérums ont agglutiné le B. pesteux au 1/10 (lecture à l'œil nu) et au 1/20 (lecture à la loupe). Ces taux sont évidemment faibles mais il faut considérer que le traitement a été extrêmement précoce. Il l'a été beaucoup moins dans le 2e cas de peste pulmonaire guéri par la Streptomycine et ce fait se reflète dans la courbe d'agglutinations : 1/160 (légèrement) le 7e jour après le début de la maladie (**), 1/160 les 15e, 24e, 31e, 38e, 45e jours.

c) Mais si ces taux sont relativement peu élevés, il n'en va pas

(*) Nous remercions les docteurs Carrière, Delage, Estrade, Guilliet et les médecins Randrianarisata, Raomandahy, Rabesandratana, Ramarinjanahary, Rajao qui nous ont envoyé les sérums de leurs malades.

(**) La malade étant encore en traitement le jour du prélèvement de sang, le sérum présentait une certaine concentration en Streptomycine.

de même dans la peste bubonique spontanément guérie, dans laquelle l'organisme fait lui seul les frais de la lutte. Nous en avons suivi deux cas l'un concernant RAZONOMANITZA JULILNNE, 12 ans, non vaccinée, ayant fait un bubon axillaire droit qui a suppuré, puis guéri sans traitement (le germe en cause a été isolé) : le pouvoir agglutinant du sérum a présenté son maximum le 20e jour après le début de la maladie : 1/640 et a décru lentement par la suite.

Le 2e cas de peste spontanément guéri que nous avons étudié quant à l agglutination nous a donné des résultats entièrement superposables, en particulier en ce qui concerne le taux maximum : 1/640 au 25e jour.

d) 2 cas de peste bubonique traités dans lesquels le sérum a été prélevé respectivement 9 mois et 10 mois après le début de la maladie ont fourni une agglutination négative. Ce test n'avait pas été recherché auparavant chez ces deux malades. Un sérum de pesteux pulmonaire qui agglutinait au 1/20 immédiatement après la maladie a été trouvé négatif le 9e mois. Par contre un sérum de pesteux bubonique spontanément guéri agglutine encore, quoique faiblement, au 9e mois. La persistance du pouvoir agglutinant est évidemment fonction de son intensité première.

Discussion

Une agglutination, pour être valable, devant être pratiquée au moyen d'un germe agglutinable donnant en eau salée une suspension homogène et relativement stable, toutes les souches de B. pesteux sont loin de convenir. Après de multiples essais, nous nous sommes arrêtés à la souche 79 de la collection de l'Institut Pasteur de Tananarive, isolée le 20 avril 1947 à partir d'un cas de peste bubonique guéri. Cette souche est encore virulente ; ses caractères culturaux ne se sont pas modifiés à ce jour.

Nous avons essayé pour l'émulsion microbienne de l'eau salée à des concentrations en NaCl variant de 2 o/oo à 8,5 o/oo : cette dernière concentration convient parfaitement. L'émulsion microbienne peut être conservée quelques semaines en glacière mais les émulsions récemment préparées sont plus sensibles. Les émulsions formolées, même faiblement, et les émulsions chauffées sont impropres à la réaction. Les agglutinations se font à des températures d'incubation variant de 50° C à 37° C : cette dernière température nous a paru la meilleure et la plus commode. Quant au temps optimum, c'est en 18 à 24 heures que les réactions atteignent leur taux maximum ; toutefois, à partir de 4 heures d'étuve, elles sont lisibles à la loupe

dans les premiers tubes, voire à l'œil nu pour les sérums agglutinant fortement. Pour prendre un exemple, le sérum de RAZONOMANITRA JULIENNE du 20e jour agglutine au 1/80 en 4 heures, au 1/160 en 8 heures et au 1/640 en 24 heures (lecture à la loupe) ; à l'œil nu l'agglutination est visible au 1 20 en 4 heures, au 1/40 en 8 heures et au 1/320 en 24 heures. A noter que pour certains sérums agglutinant faiblement, l'agglutination n'est visible qu'à la loupe.

On peut se demander quelle est la valeur de l'agglutination dans le cas d'un malade vacciné auparavant contre la peste. L'étude du pouvoir agglutinant des sérums d'individus sains vaccinés nous l'a montré peu fréquent, faible et éphémère ; il n'est pas fonction de la réaction générale qui suit la vaccination et pas davantage de la répétition des vaccinations : nous citerons le cas de notre collaborateur RAKOTO PIERRE, 20 fois vacciné en 15 ans et dont le sérum n'agglutine pas le B. de YERSIN (nous soulignerons au passage le fait que la présence du pouvoir agglutinant d'un sérum n'est pas liée à celle du pouvoir protecteur, celui-ci existant généralement sans celui-là *chez les individus* vaccinés). Mais on voit rarement un vacciné contracter la peste bubonique ; il n'en est pas de même en ce qui concerne la peste pulmonaire et dans tous ces cas on devra, pour interpréter une agglutination avec toute la rigueur désirable, tenir compte d'une vaccination *récente*.

Enfin nous n'avons jamais observé d'agglutination positive avec un sérum humain ou animal normal ; cette notion est d'ailleurs classique et confère à toute agglutination positive une valeur indiscutable.

CONCLUSION

L'étude, au moyen d'une souche virulente de *P. pestis*, du pouvoir agglutinant de sérums de pesteux soit en cours de traitement soit guéris nous a donné des résultats constants. Le pouvoir agglutinant apparaît vers le 7e jour de la maladie. Relativement faibles dans les cas traités dès le début de l'infection (1/20 à 1/160) les taux d'agglutination sont plus élevés dans les cas de peste spontanément guéris (1/640). L'agglutination peut être utile soit pour confirmer dans certains cas un diagnostic clinique, soit pour établir un diagnostic rétrospectif de la maladie.

Institut Pasteur de Tananarive.

LA STREPTOMYCINE DANS LA PESTE PULMONAIRE EXPÉRIMENTALE DU COBAYE

Par G. GIRARD (*)

La grande efficacité de la streptomycine dans le traitement de la peste n'est plus à démontrer, et depuis 3 ans la preuve en a été donnée d'abord au laboratoire, puis chez l'homme. Dans un récent article nous avons analysé et commenté les travaux qui s'y rapportent (1). Nous présumions, à la lecture des protocoles expérimentaux des auteurs étrangers, notamment de Karl F. Meyer et de ses collaborateurs de San-Francisco, que la pneumonie pesteuse primitive de l'homme, si rebelle aux traitements classiques, au moins à Madagascar, devait enfin trouver dans la streptomycine sa médication curative. Cette présomption devenait une certitude dès que la possibilité était donnée à nos collègues de Tananarive d'appliquer ce traitement dans les conditions requises pour en juger les effets avec la rigueur scientifique voulue. F. Estrade, pour la partie clinique et thérapeutique, R. Favarel pour la partie bactériologique, affirmaient en mai 1948, puis en mars 1949, la guérison rapide et sans séquelles de deux cas de peste pulmonaire primitive traités par la streptomycine, les seuls qu'ils aient eu l'occasion de suivre au lazaret de Tananarive depuis 15 mois. Leurs observations ont été présentées à la Société des Sciences Médicales de Madagascar, et nos collègues ont eu l'amabilité de nous les communiquer personnellement avant toute publication.

Sur le plan expérimental, nous étions mieux placé que quiconque pour comparer l'action de la streptomycine dans la bronchopneumonie pesteuse aux autres modes de traitement. Il y a en effet 15 ans que nous avons procédé, avec J. Bablet, à l'étude de cette modalité de l'infection pesteuse chez le cobaye en suivant la seule technique que nous estimons apte à reproduire intégralement le processus de la peste pulmonaire primitive chez l'homme : l'inoculation du virus directement dans la trachée. Nous en avons donné les détails techniques ; les lésions histo-pathologiques de l'ensemble de l'appareil respiratoire ont été décrites chez des animaux sacrifiés dès la 8e heure et à des intervalles rapprochés jusqu'à la phase ultime de la maladie qui ne dépasse guère 3 jours (2). Nous étions donc renseigné sur l'état des lésions à un

(*) Séance du 8 juin 1949.

moment déterminé pour appliquer à nos animaux un traitement curatif. Jusqu'alors, les quelques succès obtenus avec le sérum antipesteux ou les sulfamides n'avaient été constatés que s'ils avaient été administrés de façon précoce, le jour même de l'inoculation virulente ; après 24 ou 48 heures l'échec était constant, l'évolution était seulement quelque peu prolongée (3).

Expérimentation :

1° *6 juillet 1948.* — 6 cobayes sont inoculés par voie trachéale avec 1/10 de centimètre cube d'une suspension saline contenant 1 milliard de germes au centimètre cube d'une souche de peste hautement virulente (n° 62, de Madagascar). 3 sont gardés comme témoins et meurent, l'un en 38 heures, les deux autres en 84 heures avec les lésions habituelles.

Les trois restants ont reçu, 30 heures après l'épreuve, le 7 juillet, 1 injection de 50 mg. de streptomycine. Les 8 et 9 juillet, 2 injections de 25 mg. ; le 10, 1 injection de 50 mg. Au total, 200 mg. d'antibiotique en 4 jours. Tous résistent. Un est sacrifié le 15 juillet, soit 9 jours après l'inoculation et 5 jours après la dernière injection d'antibiotique.

Un ganglion sous-maxillaire est enlevé ; son contenu broyé est ensemencé et inoculé dans le péritoine de deux souris ; ici et là on ne peut mettre de bacille pesteux en évidence. Les mêmes opérations sont faites avec le produit de râclage de la trachée ; résultats négatifs (*). Notre collègue J. Bablet, que nous remercions vivement, a procédé à l'examen anatomopathologique de la trachée et du poumon. Il note : « Infiltration diffuse et œdème de la trame. Amas lymphoïdes péritrachéaux et petites hémorragies ; intégrité de la muqueuse. Pas de bacilles visibles. » Ces constatations attestent le début du processus tel qu'il avait été défini en 1934, et qui fut stoppé par la streptomycine.

Les deux cobayes restants sont sacrifiés le 4 août. Ils sont en excellent état. Absence de toute lésion viscérale et de b. pesteux.

2° *28 mars 1949.* — 16 cobayes répartis par lots de quatre sont inoculés comme précédemment. La souche est hypervirulente (origine *X. cheopis* entretenue par passages de puce à cobaye et *vice versa* par G. Blanc à l'Institut Pasteur de Casablanca) ; nous la devons à l'obligeance de notre savant collègue (4).

Le premier lot sert de témoin.

Le second, traité 30 heures après l'épreuve, reçoit (par animal) 50 mg. de streptomycine par jour en 2 injections, 5 jours consécutifs. Au total, 250 mg. par cobaye.

Le troisième reçoit, au même rythme, une dose moitié moindre, soit 25 mg. par jour ; au total 125 mg.

Le quatrième n'est traité qu'au bout de *48 heures.* Mêmes doses que le lot 2, mais pendant 4 jours au lieu de 5. Au total, 200 mg.

(*) Pour éviter des redites, indiquons une fois pour toutes que la recherche de *Pasteurella pestis* chez tous les cobayes sacrifiés a été conduite de façon identique, sur les ganglions et la trachée.

Résultats. — Deux des témoins succombent après 60 heures, les deux autres après 84 heures. Lésions habituelles d'autant plus accusées sur les poumons que l'évolution a été moins rapide.

Tous les cobayes des lots 2, 3 et 4 survivent.

Un animal du lot n° 2 est sacrifié le 4 avril, 48 heures après la dernière injection de streptomycine. Pas de lésion apparente. Absence de b. pesteux.

Un cobaye des lots 3 et 4 est sacrifié le 7 avril. Mêmes constatations.

Un cobaye du lot 4 est trouvé mort le 8 avril. Les examens révèlent la symptomatologie connue de la pneumopathie du cobaye, due à un virus. Absence de b. pesteux dans le sang comme dans les organes. Le 25 avril, on sacrifie un cobaye du lot 3. Rien d'anormal.

Ces sacrifices ont été à dessein espacés dans le temps afin de surprendre des rechutes éventuelles comme nous en avions observé sur des cobayes infectés par voie cutanée, et traités par les sulfamides pendant *moins de 15 jours* (3).

Il restait à déterminer le degré de résistance acquise par les cobayes guéris à une nouvelle épreuve de virulence. Avec les sulfamides, cette résistance était manifeste chez les animaux qui avaient été éprouvés sous la peau, puis traités par le dagenan. Cependant les réactions provoquées par une seconde inoculation étaient localement importantes, et bien plus accusées que celles rencontrées chez les cobayes vaccinés avec le virus-vaccin E. V. Nous en concluions que les sulfamides avaient dû modifier les propriétés antigènes du coccobacille spécifique, car nous savions que lorsqu'un cobaye échappe à la mort après avoir présenté un bubon qui s'abcède (observation courante avec des souches de virulence un peu affaiblie) il résiste ensuite aux plus sévères inoculations sans réactions locales appréciables. Mais nous n'avions pas eu la possibilité de réinoculer dans la trachée des cobayes guéris de peste pulmonaire, cette guérison ayant été exceptionnelle. 7 cobayes restant de notre expérience du 28 mars sont éprouvés de la façon suivante :

Le 12 mai 1949. — 1 sur peau rasée excoriée, 1 sous la peau de la cuisse, 1 dans le péritoine, toujours avec la souche Maroc. Ils meurent respectivement en 6, 5 et 4 jours de peste aiguë. Les 3 témoins éprouvés dans les mêmes conditions meurent en 4, 4, 2 jours de peste suraiguë. 24 ou 48 heures de survie chez les premiers ne témoignent que d'un degré infime de résistance.

Le 27 mai 1949. — On réinocule les 4 derniers cobayes par voie trachéale. 3 meurent en 65, 75, 96 heures, les 2 témoins en 60 et 75 heures. Un survit encore présentement, 6 juin ; il est en tous points normal.

Il appartient au lot 4, qui ne fut traité qu'après 48 heures et pendant 4 jours au lieu de 5 comme les cobayes des lots 2 et 3. Peut-être ne s'agit-il que d'une immunité locale ? Une épreuve par la voie sous-cutanée permettra ultérieurement de le préciser. Chez cet animal il est vraisemblable de supposer que le processus morbide était un peu plus avancé que chez ses congénères lors de la première injection d'antibiotique et avait contribué à amorcer le processus immunitaire à peine ébauché chez les autres.

En résumé, la streptomycine, à la dose totale de 125 mg. en 5 jours ou de 200 mg. en 4 jours, administrée 30 ou 48 heures après l'inoculation intratrachéale d'une souche de peste hypervirulente qui tue régulièrement les cobayes témoins en 3 jours guérit tous les animaux traités (12 sur 12). L'action bactériostatique est doublée d'une action bactériolytique, *in vivo*, comme *in vitro*. C'est à ce double effet qui est extrêmement rapide qu'il faut attribuer l'absence d'immunité chez les animaux guéris ; cette résistance à une nouvelle infection témoignerait de la persistance du germe spécifique dans l'organisme; ce qui est la règle chez les cobayes traités par les sulfamides, lorsqu'ils guérissent.

La streptomycine agit de façon analogue chez l'homme, que ce soit dans la peste bubonique ou dans la peste pulmonaire. Elle mérite bien d'être appelée comme nous l'avons écrit : médication héroïque de l'infection pesteuse.

Institut Pasteur, Service de la Peste.

Bibliographie

(1) Girard (G.). — La streptomycine, médication héroïque de la peste. *Rev. Col. Méd. Chir. Paris*, janv. 1949, **21**, p. 2-4 et *Rev Méd. Franç.*, juil. 1948, **29**, pp. 102-104.
(2) Bablet (J.), Girard (G). — Lésions histologiques dans la peste pulmonaire primitive expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 471 et *Ann. Inst. Pasteur*, 1934, **52**, pp. 155-165.
(3) Girard (G.). — Le traitement de l'infection pesteuse par les corps sulfamidés. Peste expérimentale et peste humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, fév. 1941, **34**, pp. 37-47.
(4) Blanc (G). — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur du Maroc, 1944, p. 10.

SUR UN CAS DE FIÈVRE AFRICAINE A TIQUES A BOBO-DIOULASSO (HAUTE-VOLTA)

Par H KOCH et M. HOLSTEIN (*)

M. B..., européen, âgé de 32 ans, demeurant à Bobo-Dioulasso (antécédents : une atteinte de typhus murin (?), à Dakar, un an auparavant) effectue le 29 août 1948 une promenade en brousse à quelques kilomètres de Bobo. Le 2 septembre, il remarque, sur la face externe du testicule droit, un petit bouton à croûte foncée qu'il fait saigner. Il se sent déprimé, courbatu, fébrile et accuse des douleurs mal définies et de l'inappétence. Le 6 septembre, sa température s'élève, au matin, à 40° et est accompagnée de courbatures douloureuses et d'une asthénie intense. Il n'y a pas de céphalées. Le bouton sur le testicule est devenu une escarre de 6 à 8 mm. de diamètre, plus irritante (en raison de sa localisation) que douloureuse, qui se présente comme une lésion nécrotique à bords légèrement indurés, suintante, dont le fond, cartonné, montre un tissu lie de vin, bourgeonnant. Le mercurochrome, le méta-vaccin, les sulfamides en poudre utilisés par le malade n'amènent point de cicatrisation. Il y a une légère adénite inguinale.

La température va se maintenir en plateau, sans défervescence matinale même légère, aux environs de 39°5 pendant 10 jours. Une injection de quinine n'a amené qu'un abaissement d'un demi-degré, soit de 40° à 39°5.

Au 8e jour de la période fébrile, un exanthème apparaît, localisé tout d'abord à la partie supérieure du dos, puis généralisé. Il se présente au début sous forme de petites taches rosees, disparaissant à la pression, puis se développe en un exanthème maculo-papuleux dont les éléments, en larges plaques, sont bien séparés.

Au moment du développement de l'exanthème un traitement à la pénicilline est institué : 400.000 unités sont administrées, par voie intra-musculaire, qui se montrent — nous insistons sur ce point — totalement inopérantes : la température reste inchangée. Le malade reçoit alors, le 10e jour de la période fébrile, 25 g. de thiazomide répartis sur 4 jours. Dès l'absorption des premiers comprimés, la température descend à 38°5. Elle s'y maintient 3 jours, puis l'apyrexie s'établit en lysis pour être totale 3 jours après, en même temps que s'efface l'exanthème et que l'escarre cicatrise.

Le 13 septembre, 2 cm^3 du sang du malade sont inoculés à un

(*) Séance du 9 février 1949.

cobaye par voie intra-péritonéale. En dehors d'une légère réaction, due à l'inoculation, il ne présente ni perte de poids sensible ni réaction fébrile sinon une très légère élévation thermique au 6e jour après l'inoculation. Un frottis effectué le 21 septembre ne donne pas de preuves bactériologiques suffisantes de la présence de rickettsies. Un frottis de l'escarre d'inoculation, pratiqué le 16, montre des formes granulaires, soit isolées, soit groupées en amas de 3 ou 4 éléments, mais qu'on ne peut assimiler avec certitude à des rickettsies.

Ne possédant pas les *Proteus* nécessaires, nous n'avons pu pratiquer la réaction de Weil-Felix. L'agent vecteur n'a pu être non plus déterminé, mais M. B... nous a signalé avoir eu, à plusieurs reprises, l'occasion de constater l'agressivité de tiques en brousse. Celles-ci sont donc à rechercher.

Malgré ses lacunes (le manque de précision sur l'atteinte antérieure de typhus, la non-détermination de tiques et l'absence de preuves bactériologiques de la rickettsiose), il nous a semblé intéressant de rapporter cette observation par morsures de tiques, peu de communications ayant été faites, nous semble-t-il en A. O. F., sur cette affection. Elle montre en outre l'inefficacité de la pénicilline dans ce cas particulier et, chez le cobaye, l'inapparence de la maladie.

Travail du Centre d'Etudes
des Trypanosomiases africaines S. G. H. M. P.
Bobo-Dioulasso (Haute-Volta).

Discussion.

P. Giroud. — Nous avons, grâce à l'obligeance du docteur Lapeyssonnie reçu le sérum de M. B..., prélevé 9 mois après sa maladie. Ce sérum n'agglutinait pas les rickettsies épidémiques, murines, boutonneuses ni celles de la fièvre du Queensland.

Ce fait n'est pas extraordinaire, nous savons que les agglutinines sont les anticorps mêmes de l'infection et de ce fait disparaissent assez rapidement.

Les antécédents de ce malade ne sont pas simples. Il aurait présenté, en effet à Dakar, un an avant l'affection rapportée, un typhus murin; aussi n'avons-nous pas recherché les anticorps neutralisants qui devaient déjà être positifs du fait de cette première maladie.

La réaction d'hypersensibilité n'a pas été recherchée non plus puisque encore plus durable. Sa positivité aurait pu être due soit à la première, soit à la deuxième infection.

Dans cette région, du reste, Le Gac en 1941-1942 avait pu suivre

un sujet, l'Asp. Ou... qui avait présenté une maladie analogue, mais chez lequel aucune escarre n'est notée, il avait pu s'infecter soit à Bobo-Dioulasso, soit à Ouagadougou. Ce sujet était même venu nous voir à Paris. L'affection qu'il avait présentée avait été fort grave et avait nécessité une longue convalescence. Il avait une réaction d'hypersensibilité positive.

D'après lui c'est dans des cases abandonnées depuis longtemps de la région de Koulouba qu'il se serait contaminé. Dans son bataillon 15 sujets auraient présenté les mêmes symptômes.

PREMIERS TRAITEMENTS DE LYMPHOGRANULOMATOSE INGUINALE SUBAIGUË PAR LES IMMUNSÉRUMS DE L'INSTITUT PASTEUR NON SPECIFIQUES DE CETTE AFFECTION

Par L. JUGUET (*)

C'est fortuitement que nous avons eu l'occasion de constater le pouvoir thérapeutique des immunsérums non spécifiques dans la lymphogranulomatose inguinale subaiguë. L'intérêt de cette constatation, tant du point de vue des immunsérums que de la 4e maladie vénérienne, nous engage à publier nos observations, dont voici le détail :

Observation 1. — R..., syphilis ancienne bien traitée : Meinicke négatif. Paludisme chronique.

Au premier examen, le malade, alité depuis quelques jours, présente à l'aine gauche une large plaie ulcéreuse de 10 × 8 cm., profonde de 3 cm. à bords à pic, irréguliers, cernés de lymphangite, très douloureuse et d'où s'écoule un pus séro-hématique ne renfermant pas de germes. La lésion a commencé 5 semaines plus tôt par une petite tumeur non douloureuse, négligée d'abord par le malade, qui ne se souvient d'aucune plaie ou écorchure à la jambe ou sur les organes génitaux, mais aurait eu un coït suspect quelques jours auparavant. Diagnostic probable de lymphogranulomatose inguinale subaiguë aggravée par un mauvais état général, mais sans infection surajoutée. Fièvre oscillant entre 38° et 39°.

Pendant 30 jours le traitement consiste en : 5 ampoules de Dmelcos, mal supportées, prises régulières de lugol, 3 g. 5 d'anthiomaline, et pansements biquotidiens à l'eau bouillie très chaude. L'aspect torpide persistant de la plaie nous engage, avant d'entreprendre, pensions-nous, une nouvelle série d'anthiomaline, à effectuer des pansements au sérum de cheval, qui sont pratiqués sous la forme de sérum antipneumococcique, considéré comme périmé l'année précédente.

(*) Séance du 8 juin 1949.

Après nettoyage, deux fois par jour, la plaie est alors arrosée de ce sérum et recouverte d'une compresse imbibée du même sérum.

En une semaine la température revient progressivement à la normale, la lymphangite disparaît et la douleur s'atténue considérablement. Des bourgeons roses, sous une pellicule translucide, tapissent le fond de la plaie. Après quelques jours on arrête les pansements au sérum et on continue le lugol et les pansements humides. La pellicule s'efface et les bourgeons se désagrègent. Après 4 jours sans sérum la fièvre et l'inflammation locale reprennent. On arrête alors l'iode et on reprend les pansements biquotidiens au sérum. L'amélioration reprend alors régulièrement et amène sans autre incident la guérison. La cicatrice, d'abord adhérente, se libère et s'assouplit lentement.

L'observation de ce malade a duré approximativement 10 mois. Aucune récidive ni autre accident.

Observation 2. — L..., petite plaie sur la verge.

Au premier examen, microchancre du sillon balano-préputial et tumeur de la grosseur d'un œuf de poule à l'aine droite, dure, indolore, marronnée, s'ebranlant en masse, non adhérente à la peau. Cette adénopathie évolue depuis une dizaine de jours et le malade a eu un coït suspect environ 15 jours auparavant. Diagnostic de maladie de Nicolas-Favre récemment contractée. Le malade accepte de recevoir une injection fractionnée de 12 cm^3, de sérum anti-pneumococcique, périmé depuis l'année précédente. Forte réaction sérique 5 jours plus tard. Sans autre traitement, l'adénite rétrocède : au bout de 15 jours il n'y a plus qu'un ganglion dur, gros comme une noisette, qui disparaît lui-même en 2 mois, en même temps que le mince cordon lymphatique qui réunissait le microchancre à l'adénite.

Malade suivi pendant 7 mois environ et revu 2 ans plus tard : aucune récidive ni autre accident.

Observation 3. — R..., volumineuse adénite inguinale droite à évolution torpide, datant depuis près de 2 mois, indolore, marronnée, s'ébranlant en masse, adhérente au point le plus saillant à la peau, qui est amincie et rouge foncé. Absence de toute trace de la porte d'entrée de l'infection. Diagnostic de maladie de Nicolas-Favre, avec menace imminente de complication de plaie. Intradermo-réaction au Lygranum (antigène culturel) et Dmelcos de contrôle. Quelques jours plus tard : B.-W. positif, Lygranum positif, Ito-Reinsterna négatif. Bubon de 15 × 12 cm. 5. Petite collection fluctuante au point le plus saillant, qui fournit par ponction 2 cm^3 de pus blanc. Le lendemain, injection de 20 cm^3 de sérum antitétanique purifié, en doses fractionnées.

Au cours des 10 jours suivants, amélioration progressive, la peau se libère, la petite collection disparaît, le bubon reste uniformément dur et sa taille diminue pour atteindre 7 × 5 cm. Puis on constate que la collection s'est reformée : 3 jours plus tard, à la suite d'un effort, elle s'évacue par une ouverture de quelques millimètres. Au bout de 6 jours, le bubon n'a plus que 4 × 3 cm. 5 et un B.-W. donne un résultat négatif, 4 jours plus tard, par pression on obtient une sérosité, et le surlendemain, l'état étant stationnaire, on pratique une nouvelle injection fractionnée de 5 cm^3 de sérum antitétanique purifié. Au bout d'une semaine, légère amélioration, mais le pertuis persiste et un peu de liquide séreux s'en écoule. Injection fractionnée de 20 cm^3 de sérum

antibrucellique non purifié. En 4 jours le pertuis se ferme, la peau devient libre, la masse ganglionnaire se rétracte. Une semaine plus tard il ne reste plus que 3 ganglions durs, qui à eux trois représentent le volume d'une noisette. Le malade est évacué le lendemain, soit après environ 1 mois 1/2 d'hospitalisation sans avoir fait aucune réaction sérique.

Observation 4. — D... S..., adénite inguinale d'évolution torpide, datant depuis 2 mois. Aucune trace ni connaissance de porte d'entrée. A la palpation masse ganglionnaire marronnée, de 11 × 7 cm. 5, s'ébranlant en masse, à cheval sur l'arcade crurale, peu sensible à la pression, non adhérente à la peau et légèrement adhérente au plan profond. Intradermo-réaction de Frei, positive le lendemain et papule persistant encore une semaine plus tard. Ito-Reinsterna et B.-W. négatifs.

Deux jours après le premier examen, injection fractionnée de 20 cm³ de sérum antipesteux non purifié, périmé depuis 3 ans. Amélioration perceptible en 48 heures et régression de la masse ganglionnaire, qui s'affaisse et ne mesure plus sur le plat que 3,5 × 4 cm. 4 jours après l'injection. Au cours de la semaine suivante, la péri-adénite se résorbe, laissant plusieurs ganglions distincts dont le volume diminue peu à peu. Dix jours plus tard, l'état restant stationnaire, on injecte 10 cm³ de sérum antidiphtérique non purifié et non périmé. Au bout de 10 autres jours, le résultat étant jugé minime, nouvelle injection fractionnée de 20 cm³ de sérum antibrucellique non purifié. On obtient alors en 6 jours une amélioration nette : le ganglion le plus externe a la taille d'une petite noisette, les autres celle de petits pois. Le lendemain, soit après 39 jours d'hospitalisation, le malade est évacué, sans avoir présenté de réaction sérique d'anaphylaxie.

Observation 5. — T... B... D..., entré à l'hôpital pour « bubon chancrelleux », il a reçu du vaccin antigonococcique et des sulfamides.

Au premier examen, volumineuse tumeur à l'aine gauche, étendue selon l'axe de l'arcade crurale, dure, marronnée, s'ébranlant en masse, indolore, légèrement adhérente au plan profond et adhérente à la peau au point le plus saillant, où par une ouverture s'évacue à la pression une sérosité à fins grumeaux d'un blanc jaunâtre. Derrière l'arcade, deux ganglions iliaques distincts, du volume d'une noix. L'affection daterait de 1 mois 1/2 environ, à la suite d'un coït suspect quelques jours auparavant.

Huit jours après l'hospitalisation, intradermo-réaction au Lygranum, positive. Ito-Reinsterna et B.-W. négatifs. Cinq jours plus tard le bubon accuse sur le plat 10 × 5 cm. Injection de 9 cm³ de sérum antipesteux non purifié, périmé depuis 10 ans. En 4 jours le bubon s'affaisse et diminue (5 × 4 cm.), il élimine une sérosité claire. Le lendemain, deux petits ganglions se séparent de la masse : pas de sérosité à la pression. Cinq jours plus tard, la masse, adhérente au plan profond, s'est complètement aplatie ; les deux ganglions externes ont disparu, les ganglions rétrocruraux sont comme de grosses noisettes ; le méat de la fistule, punctiforme, est humide mais ne donne pas de sérosité. Au bout de 4 autres jours (dimensions : 5 × 3 cm.), cependant, par pression profonde on obtient un peu de sérosité à fins grumeaux. Le lendemain, état stationnaire : le malade reçoit 19 cm³ de sérum antigangréneux périmé depuis l'année précédente. En 4 jours la masse ganglionnaire se résorbe nettement : le méat est attiré en profondeur, les ganglions rétrocruraux

sont comme une simple noisette. Trois jours plus tard, résorption complète, il ne subsiste qu'une étroite bande fibreuse adhérente au plan profond ; par pression on obtient une goutte de pus blanc et épais. Au bout de 3 semaines, les tissus sont souples, la bande dure persistante tend à se résorber, la fistule donne une goutte de pus contenant des cocci et bâtonnets Gram-positifs.

Observation 6. — A... T..., hospitalisé pour « adénite inguinale suppurée », datant de 1 mois 1/2 environ.

Au premier examen, le malade présente : 1° à droite, volumineuse poradénite à cheval sur l'arcade crurale : peau épaisse, cartonnée, à la palpation la tumeur (10 × 7 cm.) est dure et s'ébranle en masse, elle élimine un pus épais et abondant par 4 orifices ; 2° à gauche, bubon inguinal de 7 × 5 cm. s'ébranlant en masse ; collection fluctuante perceptible sous la peau. Intradermo-réactions de Frei et de Ito-Reinsterna ; toutes deux positives. Quatre jours plus tard, à droite, état stationnaire ; à gauche, l'adénite s'est ouverte spontanément. Le malade reçoit alors 10 cm³ de sérum antitétanique titrant 20.000 U., périmé depuis 2 ans. En 6 jours, à droite, le cartonnage, l'infiltration et la rougeur de la peau disparaissent et la masse ganglionnaire s'affaisse ; à gauche, l'adénite (5 × 4 cm.), fermée est en voie d'effacement, 5 jours plus tard, à droite, l'un des orifices cutanés s'est fermé, la périadénite s'efface, le volume des ganglions diminue, et des étranglements se forment dans la masse (aspect en sablier) ; à gauche, la lésion mesure 4 × 3 cm. Au bout de 5 autres jours, à droite, les ganglions situés en dessus et en dessous de l'arcade forment deux groupes nettement séparés ; à gauche, masse indurée à peine perceptible, mais persistance d'une petite collection fluctuante. La résorption des adénites se poursuit. Le malade reçoit 10 cm³ de sérum antitétanique périmé depuis 3 ans. En 9 jours, à droite, les trois masses ganglionnaires deviennent à peine perceptibles ; les orifices de suppuration, persistants, donnent un pus constitué de polynucléaires et contenant des cocci Gram-positifs : à gauche mince bandelette adhérente au plan profond, confondue avec l'arcade crurale : persistance de la collection fluctuante, dont une ponction 2 cm³ de pus blanc stérile.

Observation 7. — M... B... M.., hospitalisé pour « adénite bilatérale inguinale ». Sillon balano-préputial mal entretenu, avec taches rouges sans ulcération. A gauche volumineuse adénite inguinale en masse de 7 × 4 cm. 5, sans adhérence cutanée, sensible à la palpation. A droite, adénite inguinale, rouge, fluctuante, très sensible de 10 × 7 cm. On pratique une intradermo-réaction au Lygranum ; papule fugace pendant quelques jours : contrôle négatif.

Quatre jours après le premier examen, le malade reçoit 20 cm³ de sérum de cheval chauffé 3 fois pendant 1 heure à 56°. A ce moment, rougeur et petite collection fluctuante du côté gauche, et à droite forte inflammation, 5 jours plus tard, inflammation et fluctuation à gauche (11 × 6 cm. 5) et à droite (12,5 × 7 cm.). Intradermo-réactions de Frei et d'Ito-Reinsterna, négatives. Injection de 20 cm³ de sérum antitétanique purifié. Au cours des 18 jours suivants, amélioration nette et progressive ; l'adénite disparaît à gauche ; à droite, masse dure de 4 × 3 cm. Cet état reste stationnaire pendant 4 jours, mais le 5e jour on observe un brusque réveil des lésions : à gauche, 3,5 × 3 cm. ; à droite,

4,5 × 3 cm 5. On injecte alors 20 cm³ de sérum de cheval chauffé 45 minutes à 58°. Les lésions s'aggravant, 3 jours plus tard on administre au malade 20 cm³ de sérum antibrucellique. Au bout de 9 jours, amélioration légère, affaissement des adénites; nouvelle injection de 15 cm³ de sérum antitétanique purifié. Au cours des 6 jours suivants, l'inflammation rétrocède, les collections fluctuantes se durcissent, les adénites régressent notablement, mais l'observation du malade n'a pu être poursuivie.

Observation 8. — O... D..., hospitalisé depuis 2 mois pour « adénite inguinale gauche profonde et douloureure (Nicolas-Favre apyrétique?) », il a subi déjà divers traitements.

Au premier examen, on observe 3 tumeurs distinctes, saillantes, dans la région inguino iliaque droite, dispersées en chapelet vertical. La tumeur *A*, à quelques centimètres au-dessus de l'arcade, est dure, grosse comme une noisette et sans adhérence cutanée ou profonde. *B*, contiguë à l'arcade et au-dessus d'elle, est légèrement plus grosse, rénitente, adhérente à la peau. *C* (5 × 4 cm.) située dans le creux inguinal, marronnée et dure, s'ébranle en masse et présente un petit orifice d'où sourd une sérosité jaune clair I. D.-R. au Lygranum positive. L'intradermo-réaction d'Ito-Reinsterna est négative. Quatre jours plus tard, une biopsie de la tumeur *A* révèle la transformation de la structure ganglionnaire en un tissu granulomateux, mais la rareté des plasmocytes et des cellules épithélioïdes ne permet pas un diagnostic sûr de Nicolas-Favre. Une formule leucocytaire révèle par ailleurs un assez grand nombre d'éosinophiles. Le lendemain, le malade reçoit 9 cm³ de sérum antipesteux périmé depuis 10 ans. Au bout de 4 jours la largeur de *A* a augmenté (4 cm. 5) ; une cupule à bords minces, durs, contenant du liquide, s'est formée ; le ganglion *B* est congestionné ; la masse *C* (probablement lymphogranulomateuse) s'est résorbée, son orifice s'est fermé, mais une petite collection liquide sous la peau. Au cours de la semaine suivante, pour *A* la cupule se comble, la collection semble se résorber ; pour *B*, état stationnaire, avec un léger ramollissement central; pour *C*, la masse lymphogranulomateuse diminue (2 × 1 cm.), la fistule se ferme, la collection de liquide se résorbe et le ganglion devient sec. Mais 3 jours plus tard, une collection de liquide réapparaît dans la lésion *A*, qui a diminué, et le ganglion *B*, sensible à la palpation, présente une collection liquide. Le surlendemain, des ponctions de *A* et *B* fournissent respectivement une sérosité hématique et un pus blanc homogène stérile, à prédominance de polynucléaires mais contenant un assez grand nombre de lymphocytes ; le ganglion *C*, sec, en voie de résorption, est à peine perceptible.

Cinq semaines après le premier examen, le ganglion inférieur a complètement disparu, la peau est souple, les deux ganglions sont dans un état stationnaire. Ce malade est alors confié à un médecin, qui entreprend une cure de novar et de bismuth.

Conclusions

Il résulte des huit observations dont nous venons de donner la description que l'injection de sérum de cheval antitétanique, antibrucellique, antipesteux, antipneumococcique, antigangréneux ou

antidiphtérique, à doses fractionnées et à une ou plusieurs reprises, détermine une guérison plus ou moins rapide de l'adénopathie lymphogranulomateuse. Les injections pratiquées l'ont été par voie sous-cutanée et nous n'avons eu de réaction sérique que dans l'observation 2. Il y a intérêt à traiter les malades précocement, et, dans le cas contraire, à ne pas espacer de plus de 8 jours la deuxième injection de sérum. La guérison obtenue dans certains de nos cas a été tout à fait frappante, et cela en l'absence de tout caractère spécifique des sérums utilisés. Il ne saurait être question d'une activité sélective sur le virus lymphogranulomateux. En effet, dans des expériences effectuées à l'Institut Alfred Fournier par M. Vaisman, les sérums antitétanique, antipneumococcique et normal de cheval se sont révélés dépourvus de toute action virulicide à l'égard du virus lymphogranulomateux (injection intracérébrale de mélanges de ce virus et de sérum, ou traitement sérique par voie sous-cutanée de souris par voie intracérébrale).

Il serait désirable qu'une vérification de nos constatations soit entreprise, dans des conditions meilleures que celles où nous avons nous-même eu la possibilité d'opérer.

Kinkala (Région du Pool)
Moyen Congo (A. E. F.).

EMPLOI DU SANG DANS LES TECHNIQUES DE COLORATION DES PROTOZOAIRES DE CULTURE

Par L. LAMY et D. BONNEL (*)

Lorsqu'on essaie de réaliser des colorations de Flagellés ou d'Amibes à partir d'un matériel infecté : contenu intestinal, selles, lésions pathologiques, les frottis secs au May-Grünwald-Giemsa (Flagellés) et les frottis humides à l'hématoxyline ferrique de Heidenhain (Amibes) donnent presque toujours de très belles préparations.

Lorsqu'on essaie de réaliser les mêmes préparations, en partant de cultures parfois extrêmement riches, on se heurte à diverses difficultés et les résultats sont presque toujours décevants :

Difficulté de faire adhérer les Protozoaires à la lame, particulièrement pour les frottis à fixer humides (coloration à l'hématoxyline

(*) Séance du 11 mai 1949.

ferrique), où le seul fait de plonger la lame dans le fixateur a pour effet de décoller le frottis et d'entraîner les parasites

Certains auteurs ont préconisé l'emploi de l'albumine de MAYER ou du sérum ; ces procédés, s'ils ont la faculté de faire adhérer le frottis, ont cependant pour inconvénient de former une pellicule qui se détache en lambeaux au fur et à mesure des manipulations, ou bien ce sont les Amibes qui se détachent seules, laissant leur place marquée par un trou. D'autre part, il est nécessaire, afin de ne pas entraîner tous les parasites dans la queue du frottis, de ne pas faire un étalement sur toute la lame, mais de procéder comme pour une goutte épaisse un peu plus étalée, ce qui a pour effet de rendre l'observation beaucoup plus difficile à cause de l'épaisseur.

Dans le cas des Flagellés, colorés sur frottis secs au May-Grünwald-Giemsa, il est plus facile d'obtenir des préparations plus riches et encore, mais il est presque impossible de conserver les flagelles, qui tombent ou sont très mal colorés, même en faisant varier le temps de coloration. Il en est de même avec le bleu Borrel.

Or, lorsqu'on fait des colorations de Trypanosomes dans le sang, les frottis n'offrent pas les difficultés signalées et les préparations sont belles.

Nous avons alors pensé qu'il serait intéressant de voir si l'addition de sang à une goutte de culture n'aurait pas pour effet de supprimer les inconvénients signalés ci-dessus et par suite de donner de bonnes colorations, sur des préparations riches.

En fait ce procédé nous a donné d'excellents résultats, tant pour les frottis secs que pour les frottis humides. Nous avons voulu voir si les globules pouvaient être éliminés au préalable et si le plasma seul permettait d'arriver au même résultat; disons sans insister davantage que le sang doit être employé tel quel et frais, ce qui est compréhensible : c'est à cause de sa nature particulière due à la présence du fibrinogène et de sa viscosité que le sang frais et total permet un étalement facile, en même temps qu'il retient les parasites.

La présence du sang pourrait paraître gênante dans des préparations qui ne devraient pas en comporter, mais en fait ce n'est pas le cas, étant donné que le milieu de culture employé pourrait en comporter et d'autre part les globules peuvent servir à donner l'échelle.

Pratiquement voici comment nous opérons : nous déposons une fine goutte de culture à l'extrémité d'une lame ou mieux de trois lames ; pour les Flagellés nous fixons 15 secondes à l'acide osmique ; nous sectionnons la queue d'une Souris et déposons une goutte de sang sur chacune des lames, tout à côté de la goutte de

culture, mais sans entrer en contact, avec le coin d'une lamelle nous mélangeons rapidement sang et culture et faisons l'étalement comme pour un frottis de sang normal ; nous laissons sécher et colorons ; dans le cas d'un frottis humide, sans attendre que le frottis soit sec nous plongeons immédiatement dans le fixateur (Bouin, par exemple) et continuons comme à l'ordinaire.

Nous présentons sous les microscopes des préparations d'*Entamœba invadens* colorées à l'hématoxyline ferrique ; de *Trichomonas hominis* et d'*Hexamita* provenant d'une culture de Flagellé diplozoaire, que nous avons obtenue, que nous entretenons depuis plus d'un an et dont nous parlerons dans une note ultérieure.

Institut Pasteur. Service de Parasitologie.

RECHERCHES SUR LA MALADIE DE CHAGAS EN URUGUAY

Par R. V. TALICE (*)

Les travaux réalisés entre 1937 et 1949 sous ma direction, à l'Institut d'Hygiène de Montevideo, ont permis de constater les faits essentiels suivants .

1. *Au point de vue épidémiologique.* — *a*) Il y a dans le pays seulement deux espèces fréquentes de triatomes : l'une strictement domiciliaire (dont le nom vulgaire « vinchuca », est d'origine aymará), *Triatoma infestans*, autochtone seulement à la suite de la colonisation espagnole lorsque les premières maisons construites dans le pays ont procuré un habitat à cet insecte qui avait pénétré par la frontière Nord-Ouest. L'autre, *T. rubrovaria*, autochtone, répandue partout, en voie de lente adaptation aux habitations humaines. Fait intéressant : au laboratoire on peut obtenir des hybrides par croisement des deux espèces. *b*) La région d'endémicité chagasique est calquée sur celle de la distribution de *T. infestans*; on peut délimiter une zone hiperendémique (au Nord-Ouest) et une zone sous-endémique (bande au-dessous de la première). Une troisième zone est libre d'endémie (région Sud-Est, sur la Côte Atlantique). Ce fait constitue un problème de biogéographie très intéressant, lequel, à lui seul, mériterait une communication spéciale. *c*) Le nombre total des cas humains confirmés atteint presque 400 ; celui des cas probables examinés est de 3.000 environ à l'heure actuelle. Les chiffres réels sont sûrement bien supérieurs.

(*) Séance du 11 mai 1949 au cours de laquelle a été projeté un film sur la maladie de Chagas fait à l'Institut d'Hygiène de Montévidéo.

Mortalité observée : moins de 10 o/o. *d*) Les enquêtes au moyen de la xénohémoculture (xéno diagnostic), faites dans la zone endémique, ont démontré qu'un 8 o/o des enfants pris au hasard, portent des trypanosomes dans leur sang. Beaucoup d'entre eux ne présentent pas de symptômes appréciables à l'examen clinique et électrocardiographique. Ce chiffre est aussi, certainement inférieur à la réalité.

2. *Au point de vue clinique.* — *a*) Les formes les plus diagnostiquées sont toujours aiguës, œdémateuses, bipalpébrales, à porte d'entrée conjonctivale, mais mes recherches conduisent à admettre que celles non œdémateuses, sans porte d'entrée apparente, sont plus communes quoique difficiles à reconnaître. *b*) La gravité dépend surtout de l'âge. L'évolution des formes aiguës est en général spontanément bénigne, sauf dans les cas de primo-infection chez les adultes. Il doit exister, à notre avis, un état de prémunition chez beaucoup de sujets exposés à la maladie pour ainsi dire chaque nuit.

Un pourcentage variable des cas (moindre en Uruguay qu'en Argentine et qu'au Brésil), fait, après un délai plus ou moins long, des localisations cardiaques qui peuvent provoquer la mort. *c*) La symptomatologie des formes aiguës, quelquefois protéiformes, rend souvent complexe le diagnostic différentiel.

3. *Au point de vue du laboratoire.* — *a*) La méthode la plus convenable de diagnostic, d'après mon expérience, est toujours celle de la goutte épaisse, à condition qu'elle soit bien faite, bien collée, bien coloriée et étudiée par un observateur compétent. La modification proposée par notre collaborateur Errecart (mélange de 3-4 bonnes gouttes de sang, sur la lame, avec une goutte de sol. physiologique formolée à 1 o/o, acétifiée à 0,20 o/o) apporte un avantage évident en permettant aux trypanosomes de conserver leur aspect typique. *b*) Le xénodiagnostic garde sa valeur dans des mains expérimentées, mais, comme on le sait, est un procédé lent. La culture facile, n'a pas de portée pratique. L'inoculation à la souris ou au jeune chien a une application restreinte. De même la biopsie d'une lésion primaire ou des ganglions satellites avec des frottis par apposition. *c*) La réaction de Guerreiro-Machado semble, jusqu'ici, le seul procédé à conseiller dans les cas chroniques, mais il est souhaitable que sa technique soit standarisée. *d*) La variabilité des souches causant les infections humaines (virulence, localisations viscérales, etc.) est un fait à remarquer.

4. *Au point de vue thérapeutique :* les mêmes résultats décevants signalés par tous les auteurs. Un dérivé de l'acridine (le 7602 Bayer), d'ailleurs introuvable actuellement, et un dérivé

arsenical (l'acide para-arséno-phényl-butyrique de EAGLE, du Johns Hopkins Hospital) permettent de sauver la vie des jeunes enfants atteints de formes graves, en diminuant le nombre des germes circulants, mais aucunement de stériliser leur sang (contrôles faits par le xénodiagnostic).

5. *Au point de vue prophylactique.* — Tous les moyens de lutte employés contre les insectes transmetteurs, étant donné leur biologie particulière et la résistance des nymphes, est une mesure simplement auxiliaire. Les insecticides modernes (D. D. T. et Gamexan), dont on s'est servi au cours de deux enquêtes méthodiques dans une grande quantité de « ranchos », n'ont pas donné de résultats complètement satisfaisants. La mesure radicale, il faut le répéter, consiste à remplacer les vieilles habitations rurales primitives et crevassées de l'Amérique latine. Le problème de la maladie de Chagas se résume à une question d'ordre social et économique, et cela est du domaine de l'Etat.

En ce qui concerne l'action antagoniste de la maladie vis-à-vis du cancer chez la souris et chez l'homme, signalée par les auteurs russes, j'ai inoculé quatre cancéreux avancés avec le *T. cruzi* sans pouvoir observer aucun effet favorable, même pas (par biopsie dans un cas de sarcome de la paroi thoracique) un histocancérotropisme du germe.

Résumé. — L'auteur expose les travaux réalisés, entre 1937 et 1949, sous sa direction, à l'Institut d'Hygiène de Montevideo. Deux espèces de triatomes sont observées : *T. infestans* et *T. rubrovaria*. Le nombre total annuel des cas humains de maladie de Chagas en Uruguay est de 400; celui des cas probables examinés est de 3.000. La mortalité observée est de moins de 10 o/o. La xénohémoculture montre que 8 o/o des enfants, pris au hasard, dans les régions d'endémies sont porteurs de trypanosomes. Les formes cliniques le plus souvent diagnostiquées sont toujours aiguës, œdémateuses, bipalpébrales, à porte d'entrée conjonctivale. La symptomatologie des formes aiguës, parfois protéiformes, rend souvent complexe le diagnostic différentiel. La thérapeutique est décevante : le 7602 Bayer et l'acide para-arséno-phényl-butyrique agissent dans les cas graves mais ne stérilisent pas le sang.

Département de Parasitologie.
Institut d'Hygiène de Montevideo (Uruguay).

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE EXPÉRIMENTALE BOVINE ET EQUINE A *T. VIVAX-CAZALBOUI* PAR LE BROMURE ET LE CHLORURE DE DIMIDIUM (CORPS 1553)

Par P. MORNET et R. MAHOU (*)

Depuis les expériences de HORNBY, EVANS et WILDE (1943) au Tanganyika, de CARMICHAEL et BELL (1944) en Ouganda, de très nombreux travaux ont été publiés, portant sur des recherches effectuées en Afrique concernant le traitement par les dérivés de la Phénanthridine des Trypanosomiases expérimentales ou naturelles, aiguës ou chroniques, bovines, équines, ovines ou canines, à *T. vivax-cazalboui*, *T. brucei*, *T. evansi*, ou *T. congolense*.

Si la littérature scientifique s'est enrichie d'une multitude d'observations, il faut bien reconnaître que les résultats sont souvent contradictoires et qu'il est bien difficile de se faire une opinion.

C'est ainsi que nous avons entre les mains deux rapports annuels des Services Vétérinaires pour 1947, l'un de la Nigéria, l'autre de l'Ouganda : le premier ne reconnaît aux dérivés de la Phénanthridine que « peu ou pas de valeur », alors que le second estime que ces médicaments constituent un « progrès substantiel » dans la lutte contre les affections à trypanosomes.

En fait, la chimiothérapie des trypanosomiases animales se heurte dès que l'on s'adresse aux animaux naturellement réceptifs à la diversité des espèces animales en cause, à la diversité des espèces de trypanosomes et à leur plus ou moins grande virulence, à la variabilité de réceptivité des sujets, à l'influence du milieu et du mode d'alimentation, de l'état d'entretien des animaux, de leur équilibre organique.

L'interprétation des résultats du traitement doit donc être prudente et mesurée, une généralisation hâtive étant la source future d'erreurs et de controverses.

Au Laboratoire de Dakar nous avons réalisé une série d'expériences d'infestation et de traitement avec, comme agent infestant *Trypanosoma vivax-cazalboui*, flagellé géographiquement le plus répandu en A. O. F.

(*) Séance du 11 mai 1949.

Par contre, comme l'écrit très justement FIENNES (1947), l'expérimentation avec *T. vivax* est souvent rendue difficile par la bénignité des accès. Il est donc parfois malaisé de faire la part du médicament et de la nature dans les guérisons.

Quelques mots tout d'abord sur l'évolution, avec la souche employée par nous (origine bamako) de la maladie expérimentale observée chez les bovins, les ovins, les chevaux.

Maladie expérimentale :

A. — *Chez les Bovins :* la durée de l'incubation varie de *5 à 6 jours*. La maladie évolue en 30 à 60 jours environ et les trypanosomes sont, généralement, observés de façon quasi permanente dans le sang.

Les symptômes généraux, sont : un amaigrissement continu, des signes d'anémie, des poussées thermiques irrégulières, ne coïncidant pas toujours avec une « sortie » importante de parasites.

B. — *Chez les Ovins :* l'incubation est un peu plus longue : 7 à 8 jours. On constate de fortes poussées thermiques : + 40° C parfois, coïncidant souvent avec une « sortie » de parasites. L'évolution est également plus longue = 45 à 100 jours. Les sujets deviennent cachectiques.

Hors les lésions d'anémie, le foie, couleur feuille morte est souvent lésé.

C. — *Chez les Chevaux :* la trypanosomiase à *T. vivax-cazalboui* provoque souvent chez le cheval une affection subaiguë ou chronique ; c'est également le cas avec notre souche sur le sujet qui nous a servi de témoin (affection évoluant naturellement vers la guérison apparente).

L'incubation sur 3 chevaux a été respectivement de 24, 16 et 16 jours.

Schématiquement, chez le témoin, la physionomie de la maladie a été la suivante : *une première période* (3 mois environ) au cours de laquelle les poussées thermiques interviennent régulièrement et coïncident avec une « sortie » de parasites (entre deux clochers thermiques les trypanosomes sont rares ou absents dans le sang périphérique) ; une *deuxième période* (de décembre 1948 à avril 1949) où la température devient régulière, les trypanosomes rares et apparaissant à intervalles plus ou moins longs. Les périodes « silencieuses » dépassent 15, 25, 30 jours. Après un amaigrissement marqué au début, l'animal reprend un embonpoint normal.

Traitement

Produit trypanocide. — Nous avons utilisé tantôt le *bromure*, tantôt le *chlorure de dimidium*. D'après le poids moléculaire de ces deux substances, les doses de chlorure devraient être réduites de 10 à 12 0/0 par rapport à celles du bromure. Nous n'en avons pas tenu compte et les doses employées ont été les mêmes. Le chlorure étant plus soluble dans l'eau que le bromure, meilleur marché et d'une efficacité qui nous a paru égale, le premier produit doit remplacer le deuxième dans tous les cas.

A. — *Traitement des Bovins.* — Dix veaux, numérotés de 79 à 88 sont infestés le 26 août 1948, puis traités le 30 août 1948. Deux veaux infestés et non traités servent de témoins (*).

Les solutions de trypanocides sont titrées à 3 0/0.

La dose adoptée est de 2 mg. par kilogramme de poids vif, la voie d'introduction du produit, sous-cutanée.

A la suite du traitement les parasites disparaissent en moins de 24 heures du sang périphérique. Il faut signaler une augmentation du nombre des trypanosomes chez la plupart des sujets deux heures après l'injection ; une à 4 heures après, la disparition s'amorce.

Du 31 août, date de la disparition des trypanosomes après traitement, *jusqu'au 20 décembre 1948*, date de la cessation quotidienne des observations, les multiples examens systématiques de sang sont toujours négatifs.

La recherche, à plusieurs reprises, des parasites par triple centrifugation ou ponction ganglionnaire ne donne aucun résultat.

Réactions générales : peu marquées. Les animaux sont restés en bonne condition, sauf dans un cas dont nous parlerons (veau n° 85). Aucun phénomène de photo-sensibilisation n'est remarqué.

Réactions locales : les animaux présentent à la suite de l'injection, dès le lendemain, un petit œdème au point d'inoculation, très sensible et crépitant. Cet œdème se développe les jours suivants, le prurit s'ajoute à la douleur et des lésions de grattage sont bientôt visibles (dépilation, excoriations, etc...), la mortification des tissus entraînant parfois des escharres.

(*) L'évolution de l'infestation chez les témoins a été celle que nous décrivons plus haut (Maladie expérimentale chez les bovins).

Observation particulière concernant le sujet n° 85 : cet animal infesté et traité est mort le 13 octobre 1948. Alors que les animaux de la même série prennent du poids après le traitement, il maigrit rapidement malgré un appétit conservé jusqu'à la veille de la mort. Les examens du sang, de ganglions restent négatifs. La mort intervient alors que le sujet est cachectique. A l'autopsie, on relève une infiltration généralisée de tous les tissus hydrohémiques. Le foie est décoloré, les autres organes apparemment normaux. Tous les frottis de sang du cœur, de pulpe splénique et ganglionnaire sont négatifs. L'œdème du point d'inoculation, non encore résorbé, présente un aspect lardacé et, à la coupe, une sérosité rosée s'écoule.

Hors cette série, un veau n° 101 est réservé pour un *traitement retardé*, au lieu d'être *precoce* comme dans les exemples précédents. Cet animal, en bon état, pesant 172 kg., est infesté le 21 novembre 1948. Au bout de cinq jours, on observe une trypanémie fortement marquée. L'hyperthermie est modérée, la température la plus élevée ne dépassant pas 40° C. Du 19 au 20 décembre, absence de parasites dans le sang mais l'animal, pesé le 27, a perdu 10 kg. Cet amaigrissement va s'accentuant jusqu'au 6 janvier 1949, date du traitement. Il ne pèse plus alors que 154 kg., soit une chute de poids de 8 kg. en 9 jours et de 18 kg. en 39 jours, date de l'infestation.

Le 6 janvier 1949, il reçoit en injection *intraveineuse* 15 cm³ d'une solution de bromure de dimidium à *1 o/o*. Vingt heures après le traitement, les trypanosomes ont disparu du sang périphérique. Jusqu'en mars, date de la cessation de l'observation, ils ne se sont jamais manifestés.

B. — *Traitement des Chevaux :* Le 20 août 1948, 3 chevaux sont infestés, les n°s 1 et 2 seront traités, le n° 3 servira de témoin (maladie décrite plus haut).

Cheval n° 1 : cheval âgé de 14 ans, réformé de l'armée. Traité le 24 novembre, soit après 96 jours d'observation au cours de laquelle il maigrit progressivement (de 290 à 258 kg.).

Après examen positif, T. +, il reçoit *dans la jugulaire* 25 cm³ 8 d'une solution de *bromure de dimidium à 1 o/o* soit *1 mg. par kilogramme.*

Les trypanosomes disparaissent du sang périphérique entre 24 et 29 heures après le traitement.

Tous les examens ultérieurs sont négatifs.

Cheval n° 2 : Cheval hors d'âge, état général passable, producteur de sérum depuis dix ans. Poids : 300 kg. Traité le 24 novembre : A ce moment l'amaigrissement est considérable : 72 kg.

Après examen positif, T. ++, l'animal reçoit en injection intraveineuse, 23 cm³ 6 d'une solution de *chlorure de dimidium à 1 o/o* soit 1 mg. par kilogramme.

Trois heures après l'injection les examens de sang sont négatifs : Ils le resteront par la suite. L'état général du sujet ne s'améliore pas, au contraire. A partir du 6 décembre, il décline rapidement et meurt le 12 décembre. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Conclusion

De notre expérimentation avec *T. vivax-cazalboui* il ressort que .

1° Le bromure et le chlorure de dimidium sont de bons trypanocides. Le chlorure, égal en activité au bromure, doit lui être préféré à cause de sa plus grande solubilité et de son prix inférieur.

2° Une seule injection de ces trypanocides paraît suffire à assurer la disparition des trypanosomes chez les sujets infestés.

3° Aucune rechute n'a été constatée sur les animaux traités mais le caractère parfois latent des affections à *T. vivax-cazalboui* n'entraîne pas la conviction d'une guérison définitive.

4° L'action de ces trypanocides semble plus réelle chez les bovins que chez les chevaux qui développent souvent une maladie subaiguë ou chronique amenant parfois des guérisons cliniques apparentes. Chez ces derniers on peut cependant affirmer la disparition rapide du parasitisme sanguin après traitement, ce qui n'est pas le cas pour les sujets non-traités.

5° L'injection sous-cutanée du bromure ou du chlorure de dimidium est à proscrire, il faut lui préférer la voie intraveineuse.

6° La dose de 2 mg. par kilogramme de poids vif chez les bovins, de 1 mg. chez les chevaux est suffisante et efficace.

(Laboratoire Central de l'Elevage. Dakar).

Bibliographie

Hornby (H. E.) et coll. — L'emploi du composé 897 de phénanthridine dans le traitement de *Trypanosoma congolense* du zébu. *J. Comp. Path thérap.*, 53, 1943. p. 269.

Carmichael (J.) et Bell (F. R.). — Emploi d'un nouveau dérivé de la phénanthridine, 1553, dans le traitement de l'infection du bétail par *Trypanosoma congolense. Vet. Rec.*, 56, 1944, p. 495.

Fiennes (R. N. T. W.). — Traitement de la trypanosomiase des bovidés et du chien. *Vet. Rec.*, 59, 1947, p. 330-331.

Launoy (L.) et Mlle Prieur (M.). — Sur l'action trypanocide spéciale de certains dérivés de la phénanthridine pour *T. congolense. Ann. Inst. Past.*, 73, 1947, p. 58.

ÉCLOSION SPONTANÉE DES ŒUFS D'*ASCARIS MEGALOCEPHALA* SUR SILICO-GEL

Par F. PICK (*)

Dans une note antérieure (1), nous avons montré qu'on peut obtenir l'éclosion spontanée des œufs d'*Ascaris megalocephala in vitro* sur des milieux solides.

Nous avons entrepris une nouvelle série d'expériences à l'aide de silico-gel préparé et réparti d'après WINOGRADSKY (2) dans des boîtes de PETRI.

Pour maintenir la silice à l'état de gel et pour assurer en même temps l'humidité nécessaire pour le développement et l'éclosion des œufs à ensemencer, le couvercle de la boîte de PETRI a été revêtu de papier-filtre mouillé ; les boîtes de PETRI ainsi ajustées ont reposé au cours des expériences sur le couvercle.

— *Prélèvement et ensemencement des œufs :*

Une femelle adulte vivante d'*Ascaris megalocephala* est lavée à plusieurs reprises dans de l'eau de robinet. Dans une cuvette a été préalablement placé un liège couvert de papier-filtre stérilisé portant au milieu une demi-boîte de PETRI également stérile.

L'animal lavé est fixé sur le liège de telle façon que le corps étendu traverse la demi-boîte de PETRI dans son plus grand diamètre.

Après désinfection de la peau de l'animal à l'aide d'une solution de Lugol, une incision est effectuée le long de la ligne médiane du dos (Vue la tendance de la peau coupée de s'enrouler, l'étalement est maintenu par une fixation supplémentaire de la peau sur le liège).

La partie commune aux deux ovaires est découpée et retirée jusqu'à l'apparition de quelques centimètres du trajet de deux ovaires pairs. Le double trajet des ovaires est coupé à une distance de 5 cm. environ de la partie commune. Le fragment ainsi obtenu se composant de la partie commune et des parties terminales des ovaires pairs, sert à l'ensemencement des œufs.

Etudes expérimentales :

Dans la présente série d'expériences, nous avons placé d'abord tous les œufs dans le liquide de RINGER au sérum de cheval portant l'ensemble à une température de 34° C.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

Après l'obtention des œufs embryonnés, ceux-ci ont été répartis en quatre lots à peu près égaux et réensemencés sur des milieux différents.

Les œufs du premier lot ont été placés dans le liquide de Ringer au sérum de cheval et exposés à la température du laboratoire, le deuxième lot, réensemencé dans des mêmes conditions, a été exposé à la température de 34° C; les deux autres lots se sont trouvés répartis sur le silico-gel respectivement à la température du laboratoire et à la température de 34° C.

L'observation poursuivie pendant 50 jours a montré que l'éclosion spontanée et massive des œufs d'*Ascaris megalocephala* se produit après un séjour des œufs de 4 jours dans le liquide de Ringer à 34° C suivi d'un séjour de 23 jours consécutifs sur silico-gel à 34° C, tandis que l'éclosion est sensiblement retardée et peu fréquente si les œufs sont placés sur silico-gel exposé à la température du laboratoire.

Nous n'avons pas enregistré des éclosions spontanées au cours de ces 50 jours d'observation dans le liquide de Ringer au sérum de cheval à la température du laboratoire ni à celle de 34° C.

Tableau

*Expériences portant sur l'éclosion spontanée des œufs d'*Ascaris megalocephala in vitro.

Temps en jours	Nombre d'œufs	Milieu	Température	Formation des embryons
0	1 200	Ringer au sérum de cheval	34° C	
4	1 200	»	»	
5	Les 1.200 œufs sont répartis en 4 lots (Nos 1, 2, 3, 4) à 300 œufs environ.			
	Lot n° 1 Ringer au sérum de cheval t° pH = 7	Lot n° 2 Ringer au sérum de cheval t = 34° C pH = 7	Lot n° 3 silico-gel t° pH = 7	Lot n° 4 silico-gel t = 34° C pH = 7
27	—	—	—	Nombreuses éclosions.
29	—	—	—	Eclosions continues.
36	—	—	Eclosions rares.	Eclosions continues.
50	—	—	Eclosions : 5 o/o.	Eclosions : 95 o/o

En comparant nos premiers essais portant sur l'éclosion spontanée des œufs d'*Ascaris megalocephala* sur des milieux solides se produisant *in vitro* exclusivement à la température du laboratoire, nous avons constaté que l'éclosion spontanée sur silico-gel se produit par préférence à la température de 34° C et en temps raccourci se rapprochant sensiblement du délai de l'éclosion naturelle.

A titre comparatif nous pouvons également mentionner une différence notable en ce qui concerne la réaction colorée de la membrane interne en présence d'une solution iodurée. On se souvient que nous avons observé en collaboration avec M. Deschiens (3) la coloration bleu céleste des membranes internes des œufs d'*Ascaris megalocephala* au contact d'une solution de *Lugol*. Cette réaction colorée se montre nettement renforcée chez des membranes internes des œufs d'*Ascaris megalocephala* qui se sont développés sur silico-gel. Malgré que la réaction amylasique soit négative il ne nous semble pas impossible qu'il s'agisse d'un polyoside particulier.

En résumé :

Nous avons montré que l'ensemencement des œufs d'*Ascaris megalocephala* dans le liquide de Ringer à pH 7 et à 34° C aboutit, après réensemencement sur silico-gel ajusté à pH 7 et maintenu humide à une température de 34°, à une éclosion massive des œufs embryonnés à partir du 27e jour d'incubation tandis que la température du laboratoire, toutes conditions d'ailleurs égales, est beaucoup moins favorable à l'éclosion spontanée *in vitro*.

Nous avons constaté que le temps d'incubation sur silico-gel à pH 7 et à 34° jusqu'à l'éclosion se rapproche du délai de l'éclosion naturelle.

Nous avons constaté que la réaction colorée des membranes internes est renforcée par le développement sur silico-gel et nous pensons que cette réaction colorée est due à la présence d'un corps polyosidique particulier.

Bibliographie

1. Pick (F.). — *Bull. Soc. Path Exot* , 1948, 41, pp. 208-212.
2. Winogradsky (S.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, pp. 299-354.
3. Deschiens (R.) et Pick (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, pp. 212-213.

TECHNIQUE DE SILICO-GEL SUR LAME

Par F. PICK (*)

On sait que la silice gélatineuse de GRAHAM (2) a été proposée par KÜHNE (3) pour la préparation des milieux bactériologiques et que ce silico-gel a été adapté par WINOGRADSKY (4) comme base générale des milieux destinés à l'étude des microbes du sol.

Tout en maintenant les principes de préparation du silico-gel d'après WINOGRADSKY et en employant la gamme de CLARK (1) pour le mélange des solutions tampons de phosphate disodique ($PO^4Na^2H.2H^2O$) et de phosphate mono-potassique (PO^4H^2K) d'après SORENSEN (5) pour l'ajustement du pH à la surface du silico-gel, nous avons adapté cette technique pour l'utilisation du silico-gel sur lame.

Des lames à microscopie dégraissées et stérilisées sont placées sur le fond d'une cuvette stérile de telle façon qu'elles soient séparées les unes des autres par une distance de 5 mm. environ.

Dans des éprouvettes graduées, de l'acide chlorhydrique étendu (densité de 1,10 B^e) et du silicate de potasse étendu (densité de 1,06 B^é) sont mélangés à volumes égaux en versant la solution de silicate dans l'acide, en agitant bien.

Le mélange ainsi obtenu est immédiatement mais doucement versé dans la cuvette jusqu'à l'obtention d'une couche couvrant toutes les lames d'une hauteur de préférence de 1 à 2 mm.

La cuvette est ensuite pourvue d'un couvercle et abandonnée pendant 24 heures sur une surface horizontale.

La prise du mélange en gel s'annonce par des vibrations métalliques en réponse à des coups secs apportés à la surface extérieure des parois du récipient.

Le lavage du gel est effectué par immersion de la cuvette dans un bocal d'eau et enduction de l'eau courante ou directement par de l'eau courante tout en prenant soin que l'eau de lavage entre dans un coin de la cuvette pour ne pas détériorer la couche mince du silico-gel. Après 72 heures de lavage continu à l'eau courante, on lave encore à l'eau bi-distillée jusqu'à ce que la dernière eau donne une réaction franchement violette avec le bromo-crésol pourpre et reste limpide après l'addition de nitrate d'argent pour montrer l'absence des chlorures.

On procède ensuite à la stérilisation par inondation répétée de

(*) Séance du 6 juillet 1949.

la surface du silico-gel dans de l'eau bi-distillée bouillante ou d'après TCHAN (6) par exposition de la surface du silico-gel aux rayons ultraviolets.

Le silico-gel ainsi préparé et stérilisé, montre un pH de 5 environ; si l'on veut ajuster le pH à une autre valeur déterminée, des solutions tampons de SORENSEN (phosphate disodique et phosphate mono-potassique) sont mélangées dans des proportions indiquées par CLARK et réparties à raison d'une goutte pour 10 cm^2 de la surface du silico-gel.

A l'aide d'une lame à rasoir ou d'une lamelle stérile, le silico-gel est découpé dans les espaces laissés libres entre les lames et celles-ci peuvent être ensuite enlevées à l'aide d'une aiguille montée et d'une pince toujours dans des conditions de stérilité habituelle.

Les lames à microscopie portant la couche mince du silico-gel sont placées sur le fond d'une demi-boîte de PETRI reposant elle-même sur un fond noir; pour obtenir des rectangles d'extension voulue, la couche du silico-gel est découpée de la manière précédente.

Les lames à microscopie portant maintenant des carrés isolés de silico-gel sont gardées dans des boîtes de PETRI hermétiquement fermées contenant à l'intérieur un anneau en papier-filtre mouillé qui maintient l'humidité nécessaire et permet l'observation microscopique directe d'un objet biologique placé sur le silico-gel transparent.

Le silico-gel, comme milieu d'expérience, peut être également maintenu à l'état de gel en couvrant les carrés porteurs des objets d'observation, par une lamelle lutée à la paraffine.

Vue la dessiccation rapide de silico-gel surtout en couche mince, les lames non enlevées de la cuvette sont de nouveau couvertes par une couche d'eau distillée de 2 à 3 cm. et l'ensemble protégé par un couvercle. Ce mode de conservation se prête particulièrement pour des travaux en série en se servant au fur et à mesure des lames préparées et pour l'ajustement du pH au moment de l utilisation des carrés en silico-gel.

Cette nouvelle technique de silico-gel sur lame nous a rendu des services dans l'expérimentation biologique, parasitologique et entomologique dont nous publierons les résultats ultérieurement.

BIBLIOGRAPHIE

(1) CLARK (W. M.). — *The determination of Hydrogen Ions*, Baltimore, 1920.
(2) GRAHAM (TH.). — *Philos. Transact.*, 1861, 8 mai et 13 juin.

(3) Kühne (W.). — *Ztschr. f. Biol.*, 1890, 27, pp. 172-179.
(4) Winogradsky (S.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, pp. 299-354.
(5) Sorensen (S. P. L.). — *C. R. Trav. Lab. Carlsb.*, 1909-1910, 8, pp. 35 et suiv.
(6) Tchan (Y. T.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1945, 71, pp. 313-316.

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA BILHARZIOSE URINAIRE PAR LE 3.735 RP (*) (**)

Par F.-G. MARILL et J. FRIESS

Le 3.735 RP est le chlorhydrate de 1-méthyl-4-bétadiéthyl-amino-éthyl-aminothioxanthone, dont la synthèse a été réalisée par Mauss. Kikuth et Gonnert ont montré que ce produit était actif, chez la souris et chez le singe, sur *Schistosoma mansoni*. Wood en a étudié la pharmacologie sur les petits animaux et Latner a décrit les méthodes qu'il convient d'employer pour doser ce composé dans les liquides de l'organisme.

Chez la souris, *S. mansoni* est détruit par 6 doses variant de 60 à 120 mg. par kilogramme-corporel. Chez le singe, 2 doses de 5 mg. par kilogramme suffisent à obtenir ce résultat. Les singes tolèrent 4 doses hebdomadaires de 200 mg. par kilogramme corporel.

Si l'on élève au delà de ces limites les doses administrées, des signes d'intoxication apparaissent : d'abord, de l'albuminurie ; puis de la diarrhée. L'autopsie des animaux d'expérience montre la présence de lésions cardiaques, rénales et intestinales.

C'est de ce produit dont nous avons voulu, après Blair, Hawking et Ross (1), tenter l'emploi dans le traitement de la bilharziose urinaire de l'homme.

Observation I. — G'ban, tirailleur sénégalais, a été hospitalisé à plusieurs reprises, depuis le mois d'octobre 1947, au cours duquel il a reçu 200.000 unités de pénicilline, 18 g. de sulfaguanidine et 12 cm^3 d'authiomaline.

Au mois de janvier 1948, dysurie et pollakiurie. Rien à retenir de l'examen général. Cœur normal. T A. : 12,5-9,5. Poids : 70 kg. 300.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (28 janvier, 4 et 5 février).

Examen cystoscopique (4 février) : « ... Lésions discrètes de bilhar-

(*) Séance du 11 mai 1949.
(**) Le 3.735 RP est préparé sous le nom de Miracil par les Etablissements S. P. E. C. I. A.

ziose. Par ailleurs, pas de lésion des voies urinaires cliniquement appréciable ».

Dans les urines (30 janvier) : absence de sels et de pigments biliaires ; urobilinurie normale ; traces nettes d'albumine ; absence de glucose ; coefficient de Maillard : 3,4.

Dans le sang : urée o g. 38 o/oo ; glycémie : 1 g. 12 o/oo ; cholestérol : 1 g. 71 o/oo.

Constante d'Ambard (2 février) : K = 0,060.

Traitement institué : Du 5 au 12 février inclus, le malade reçoit chaque jour 3 cachets de o g. 050 de 3.735 RP, soit 150 mg. par jour, pendant 8 jours ;

du 18 au 22 février inclus, le malade reçoit chaque jour 6 cachets aux mêmes doses, soit 300 mg. par jour, pendant 5 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : traitement très bien supporté ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines, les 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21 février et les 2 et 10 mars.

Observation II. — Sam. Koro, tirailleur sénégalais. est hospitalisé en mars 1948 avec le diagnostic de blennorragie.

De l'examen général, rien à retenir. Bon état général. Poids : 56 kg.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (14 et 19 mars).

Examen cystoscopique : « Présence d'une masse tumorale au sommet de la vessie ».

Dans les urines (17 mars) : traces d'albumine ; absence de glucose ; chlorures : 3 g. 80 o/oo ; pas d'éléments anormaux.

Dans le sang (17 mars) : urée : o g. 30 o/oo.

Traitement institué : du 19 au 28 mars inclus, le malade reçoit chaque jour, 6 cachets de o g. 100 de 3.735 RP, soit 600 mg. par jour, pendant 10 jours ;

les 10, 11 et 12 avril, le malade reçoit chaque jour 12 cachets aux mêmes doses, soit 1.200 mg. par jour, pendant 3 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : traitement très bien supporté ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (23 mars et 8 avril) ;

en ce qui concerne l'état sanguin (15 avril) : glycémie : o g. 75 o/oo ; urée : o g. 23 o/oo ; cholestérol : 1 g. 50 o/oo ; chloro globulaire : 1 g. 81 o/oo ; chlore plasmatique : 3 g. 63 o/oo ; rapport G/P : 0,49 ;

numération globulaire : globules rouges : 4.400.000 ; globules blancs : 8.000 par millimètre cube ; formule leucocytaire : poly. neutro. : 45 ; poly. éosino. : 24 ; mono. : 1 ; lympho. : 30 ;

en ce qui concerne l'état anatomique : la tumeur vésicale revêtant à l'examen cystoscopique une apparence d'angiome, il a paru désirable de pratiquer une biopsie (17 avril) : « La tumeur vésicale est constituée par une accumulation d'œufs de *bilharzia* dans les couches superficielles du chorion vésical. La muqueuse est en partie détruite, mais ne montre pas de végétations adénomateuses. Le ganglion niché dans la paroi vésicale est également bourré d'œufs, surtout dans sa région sinusale, et montre également de la périadénite avec foyers de cellules géantes attaquant pour les détruire les œufs jouant le rôle de corps étrangers ».

OBSERVATION III. — GAY. MAMADOU, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en avril 1948, avec le diagnostic d'albuminurie.

Bon état général. Température normale. Poids : 58 kg. 800.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (8 avril).

Examen cystoscopique (15 avril) : « Vessie à paroi blanchâtre avasculaire (lésions de cystite chronique). Formations tumorales avec nombreux grains jaunes. Le traitement médical sera vraisemblablement inopérant ».

Dans les urines : rares leucocytes ; rares hématies ; nombreuses cellules desquamées ; pas de cylindres ; pas de germes ; albumine : 0,80 o/oo.

Dans le sang : urée : 0 g. 43 o/oo, cholestérol : 1 g. 75 o/oo.

Traitement institué : les 14, 15 et 16 avril, le malade reçoit chaque jour 12 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP, soit 1.200 mg. par jour, pendant 3 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : le 16 avril, sans que nous ayons pu en déterminer la cause, la température s'élève à 39° ; arrêt de la médication ; la température s'abaisse progressivement et se retrouve à la normale le 20 ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : recherche d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines positive le 21 avril.

Un traitement à base d'anthiomaline est aussitôt entrepris et parfaitement supporté.

OBSERVATION IV. — TRA. BÉDARI, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en décembre 1948.

De l'examen général, rien à retenir. Bon état général.

Dans les urines : traces d'albumine ; absence de glucose ; coefficient de Maillard : 9,9.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (18 décembre).

Traitement institué : du 19 au 28 décembre inclus, le malade reçoit chaque jour 8 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP, soit 800 mg. par jour pendant 10 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : traitement très bien supporté ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (28 décembre).

Du 30 décembre 1948 au 18 janvier 1949, le malade reçoit tous les deux jours une injection d'anthiomaline, soit 10 injections : recherche d'œufs de Schistosome négative, les 13 et 15 janvier.

OBSERVATION V. — WIWI. KIÉNOU, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en janvier 1949.

De l'examen général, rien à retenir.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (31 janvier).

Examen cystoscopique (10 février) : « Les lésions vésicales sont très limitées. Pas d'amas d'œufs : deux simples images qui semblent ou des ulcérations ou de minuscules tumeurs. Sur le versant uréthral de la lèvre antérieure du col, deux mamelons qui n'ont pas les caractères des tumeurs bilharziennes ».

Dans les urines (8 février) : urée : 10 g. o/oo ; coefficient de Maillard : 5,2.

Dans le sang (10 février) : numération globulaire : globules rouges : 4.000.000 ; globules blancs : 9.800 ; urée : 0 g. 20 0/00.

Constante d'Ambard : K = 0,057.

Traitement institué : du 15 au 24 février inclus, le malade reçoit chaque jour 8 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP soit 800 mg. par jour, pendant 10 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : au 9e jour, apparition de vomissements ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : recherche d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines positive le 26 février.

Du 26 février au 7 mars, le malade reçoit chaque jour une injection d'anthiomaline, soit 10 au total en 10 jours ; recherches d'œufs de Schistosome dans les urines négatives les 1er et 7 mars.

Observation VI. — Houmd. Faustin, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en février 1949.

De l'examen général, rien à retenir. Bon état général.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (8 février).

Tentative d'examen cystoscopique (7 février) : une atrésie du méat ne permet pas le passage du cystoscope.

Dans les urines (8 février) : urée : 8 g. 50 0/00 ; coefficient de Maillard : 5,6.

Dans le sang (10 février) : urée : 0 g. 22 0/00 ; numération globulaire : globules rouges : 4.600.000 ; globules blancs : 13.000.

Constante d'Ambard (10 février) : K = 0,065.

Traitement institué : du 15 au 19 février, le malade reçoit chaque jour 8 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP, soit 800 mg. par jour, pendant 5 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : apparition au 5e jour de vomissements et de céphalée qui imposent l'arrêt du traitement ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de Schistosome dans les urines du 1er mars.

A dater du 23 février, le malade reçoit chaque jour, pendant 10 jours, une ampoule d'anthiomaline. Recherche d'œufs de Schistosome dans les urines négative le 4 mars.

Ainsi, au cours de ces six essais, le 3.735 RP n'a marqué aucune action parasiticide sur *S. hæmatobium.*

Peut-être convient-il de manifester une certaine réserve dans l'appréciation du résultat négatif enregistré chez notre malade n° 3, puisque le délai d'administration a été court, encore que les doses administrées quotidiennement aient été massives et la dose totale importante. Mais, il n'en va pas de même en ce qui concerne les 5 autres sujets, et notamment notre malade n° 2 : les doses que celui-ci a reçues furent manifestement élevées, pendant des délais évidemment suffisants ; or, chez lui, une biopsie ultérieure est venue apporter la preuve définitive que le médicament s'était montré inopérant.

Des incidents sont survenus chez trois de nos malades, qui n'ont comporté aucune suite fâcheuse, et que nous pensons pouvoir attribuer à la médication mise en œuvre : poussée fébrile, vomissements, vomissements accompagnés de céphalée. Chez le malade n° 3, du reste, le produit avait été administré à la dose quotidienne de 1.200 mg. pour un homme pesant 58 kg. 800, dose qu'il convenait dès le départ de considérer comme proche de la dose toxique, étant donné les résultats de l'expérimentation pratiquée sur l'animal. Cependant, même si l'on attribue à l'action toxique du 3.735 RP l'abaissement du taux de la glycémie que nous avons enregistré chez notre malade n° 2, les doses élevées que ce malade a supportées pendant plusieurs jours sans aucun incident, montrent bien que la tolérance de l'organisme humain à ce composé dépasse notablement les limites que l'expérimentation a fixées.

Conclusions : Blair, Hawking et Ross étaient déjà parvenus à un résultat négatif dans leur essai de traitement de la bilharziose urinaire par le Miracil D (*). La confirmation que nous enregistrons nous conduit à nous demander si le test sur lequel s'est fondé Kikuth comporte une valeur démonstrative suffisante. tout au moins en ce qui concerne l'action éventuelle d'un médicament sur *S. hæmatobium.*

Bibliographie

(1) Blair (M.), Hawking (F.) et Ross (W. F). — The effect of Miracil D on human Schistosomiasis. *The Lancet*, CCLIII, n° 6, 486, 20 déc. 1947, pp. 911-912.

(*) Le Miracil D avait été administré par M. Blair, F. Hawking et F. W. Ross dans les conditions suivantes :
chez 3 hommes, 14 doses de 200 mg. ;
chez 9 écoliers, 12-13 doses de 100 mg. suivies de 12-13 doses de 300 mg. ;
chez 13 écolières, 18-22 doses de 200 mg. ;
chez 17 enfants eurafricains : 6 grands garçons, 19 doses de 200 mg. ; 11 plus petits enfants, 6 doses de 100 mg. : puis 13 doses de 200 mg.
Voici les conclusions que donnent ces auteurs à leur essai : « It was given in maximum tolerated dosage for three weeks to 42 African and Eurafrican patients infected with *S. hæmatobium* (38 cases) andor *S. mansoni* (11 cases). The results were disappointing. Two month after the end ot treatment, 86 o/o of the patients were still passing living ova.
In this series of cases the therapeutic effect of miracil was not great enough to be real clinical value ».

NOTE PRELIMINAIRE SUR QUELQUES TABANIDES AFRICAINS

Par H. HARANT et E. BRYGOO (*)

D'un premier examen d'une collection de plusieurs centaines de Tabanides capturés à Ayos (Cameroun) et aux environs de cette localité il ressort les constatations suivantes :

1° Ce lot important ne comprend aucun mâle ; cela provient peut-être du fait que les insectes étaient pour la plupart littéralement pris au piège par l'ombre de la case dont les ouvertures étaient garnies de moustiquaires, case isolée au milieu des massifs de fleurs ; il eut fallu chercher les mâles en d'autres lieux ; mais telle quelle, cette constatation est déjà en opposition flagrante avec l'opinion qui veut que dans les régions chaudes le nombre de mâles soit égal à celui des femelles car « dans les pays à végétation pauvre les mâles sont d'une extrême rareté faute de plantes pour leur alimentation » (NEVEU-LEMAIRE).

2° Les captures se font toute l'année, mais avec deux maximums nets de fréquence, en avril (15,38 o/o) et en novembre-décembre (39,74 o/o et 22,43 o/o), soit plus de 60 o/o des captures pour ces deux seuls mois. Les mois les plus défavorisés sont février, septembre et octobre. Ces deux sommets nettement individualisés de la courbe de fréquence des captures sont en faveur d'une double génération annuelle, du moins pour certaines espèces comme *Tabanus fasciatus* et *Tabanus secedens* qui sont capturées en abondance aux deux époques de pointe, d'autres espèces par contre comme *Tabanus thoracinus* semblent n'apparaître qu'au grand envol de novembre.

Les premiers essais de détermination, à contrôler ultérieurement, ont permis de reconnaître :

Deux espèces de *Chrysops :*

Chrysops silaceus Austen	Abondant
Chrysops dimidiatus Van der Wulp.	Fréquent

Quatre espèces d'*Hematopota* en cours de détermination.

Une espèce du genre *Rhinomyza*.	3 individus
Une espèce du genre *Thaumastocera :*	
T. akwa Gründberg.	3 »

(*) Séance du 11 mai 1949.

Quinze espèces du genre *Tabanus* :

T. fasciatus Fabricius	Abondant
T. secedens Walker.	»
T. thoracinus Pal. Beauv	»
T. ustus Walker.	»
T. congolensis Ricardo.	»
T. ruficerus Pal. Beauv	Fréquent
T. tæniola Pal. Beauv	»
T. ?	»
T. par Walker	3 individus
T. Besti Surcouf.	2 »
T. marmorosus Surcouf	2 »
T. Boueti Surcouf	2 »
T. canus Karsh	1 »
T. Billingtoni Newstead	1 »
T. irroratus Surcouf	1 »

LISTE DES ESPÈCES ANOPHÉLIENNES RENCONTRÉES A BOBO-DIOULASSO

Par M. VILAIN (*)

Cette liste est établie d'après les recherches effectuées depuis 1947 à Bobo-Dioulasso par la section entomologique du S. G. M. M. P.

Elle comprend 7 espèces dont 6 ont été rencontrées à Bobo-Dioulasso, la septième, *An. coustani*, dans les environs immédiats de la ville.

Les chiffres, indiqués dans le tableau ci-dessous, se rapportent à des séries de captures effectuées hebdomadairement (**) et de façon ininterrompue de mai 1948 à janvier 1949.

Bien entendu ces chiffres n'ont qu'une valeur relative : ils veulent exprimer avant tout les pourcentages respectifs des espèces anophéliennes adultes susceptibles d'être capturées sans difficulté (c'est-à-dire sans qu'il soit fait appel à des procédés de recherches et de captures spéciaux) dans les habitations — européennes et africaines — de la ville.

A notre connaissance la présence des espèces *An. pretoriensis* et *An. maculipalpis* n'a pas encore été signalée dans nos territoires d'A. O. F.

(*) Séance du 11 mai 1949.

(**) Chaque semaine, 10 quartiers ou « points de capture » toujours les mêmes, sont visités par 3 « moustiquiers » pendant 3 heures, soit : $10 \times 3 \times 3 = 90$ « moustiquiers-heure », par semaine.

Espèces (*)	Positivité ou négativité des recherches		Adultes capturés de mai 1948 à janvier 1949	Pourcentage
	Larves	et Adultes		
Anopheles gambiæ Giles	+	+	1.289	83,4
» *funestus* Giles	+	+	220	14,2
» *rufipes* Gough	+	+	23	1,4
» *pretoriensis* Theobald	+	+	8	0,5
» *nili* Theobald	o	+	4	0,25
» *maculipalpis* Giles	+	o		
» *constani* Laveran	+ (env. de Bobo)			

(*) Les dénominations sont celles adoptées par Evans, dans son ouvrage *Mosquitoes of the Ethiopian region*, Londres, 1938.

En dehors de la période d'hivernage les gîtes larvaires anophéliens se situent pour leur quasi-totalité le long d'un petit cours d'eau traversant la ville, appelé « marigot central ». Ce marigot dont le débit est constamment régularisé par les sources, coule en terrain encaissé. Dans la plus grande partie de son parcours, il est peu profond, dépourvu de végétation aquatique importante, et largement ensoleillé.

Nous passons en revue les espèces énumérées, en faisant part à propos de chacune d'elles de quelques observations. Il n'est pas question ici de décrire tous les gîtes, tous les refuges où peuvent se rencontrer ces espèces à l'état adulte ou larvaire, ni même d'envisager succinctement les particularités écologiques qui les caractérisent.

1° *Anopheles gambiæ*. — A Bobo cette espèce prédomine largement sur toutes les autres, en tous lieux et à tous moments de l'année. Sa pullulation et sa prédominance sont maxima au plus fort de l'hivernage. Cela se comprend aisément, puisque *A. gambiæ* est pratiquement la seule espèce à se développer dans les flaques d'eau de pluie.

Il nous paraît inutile d'insister sur le caractère ubiquitaire extraordinaire de ses larves. « Il est plus facile de définir les types d'eau dans lequel *Gambiæ* ne se rencontre pas que de dresser la liste de ceux qu'il choisira » (Symes, 1941).

A Bobo, comme dans toutes les autres villes de l'A. O. F., les gîtes idéaux de l'*A. gambiæ* sont ceux dont la production est liée à l'activité de l'homme, ceux qui se créent lorsque l'homme transforme le terrain qu'il occupe : travaux de terrassement et de maçonnerie, débroussement et désherbage, jardinage, adduction d'eau, etc... *A. gambiæ* suit l'homme à la trace. Tout terrain nouvellement conquis par l'homme est envahi par l'*A. gambiæ*. Le terme de « gîtes de civilisation » (Médecin Lieutenant-Colonel Bernet) s'applique tout à fait aux gîtes de cette espèce.

Si l'*A. gambiæ* est le moustique citadin et anthropophile par excel-

lence (*), il ne s'ensuit pas que sous sa forme adulte, cette espèce se tienne au contact de l'homme — dans les lieux fréquentés par celui-ci d'une façon stricte et permanente. A ce point de vue l'*A. gambiæ* n'est pas un moustique franchement domestique. Ses refuges, autres que les lieux habités sont multiples dans lesquels il semble pouvoir passer la plus grande partie de sa vie. Ce fait ne doit pas être perdu de vue lorsqu'on se propose de lutter contre l'*A. gambiæ*, sous sa forme adulte, par le moyen des insecticides.

2° *Anopheles funestus.* — Le pourcentage de capture de l'*A. funestus* (14 o/o) est assez élevé. Et si l'on est en droit de penser que l'*A. gambiæ* est le vecteur principal de paludisme a Bobo, on ne saurait, *a priori*, considérer le rôle de l'*A. funestus* comme négligeable.

Les adultes de cette espèce se capturent à tous moments de l'année, aussi bien dans les quartiers périphériques que dans ceux situés au centre de la ville, près du marigot, aussi bien dans les habitations européennes, que dans les cases africaines. Sa pullulation apparaît maxima à la fin de l'hivernage et au début de la saison sèche.

Les gîtes à *A. funestus* sont assez difficiles à mettre en évidence. Sans doute les larves se rencontrent-elles dans les eaux dites naturelles, pourvues de végétation. Mais elles n'y forment jamais de colonies nombreuses, à la manière de l'*A. gambiæ* ; dispersées sur toute l'étendue de la collection d'eau, au sein de la végétation aquatique, elles disparaissent à la moindre alerte. Aussi ces larves échappent-elles souvent aux investigations.

Par ailleurs, il est curieux de constater qu'on peut capturer des adultes de l'*A. funestus*, d'une façon régulière, dans les habitations se trouvant fort éloignées (1 km.) de tout gîte naturel, et ce, en pleine saison sèche. Il semble que ces adultes, malgré leur petite taille sont capables de voler à de grandes distances de leurs gîtes.

3° *Anopheles rufipes.* — Il n'est pas une espèce rare. On le capture toute l'année, dans tous les types d'habitation. Toutefois il paraît surtout fréquent en fin d'hivernage et au début de la saison sèche (20 exemplaires ont été capturés d'octobre à janvier, 3 seulement de mai à septembre).

Les larves ont été récoltées en divers points du marigot central dans des petits diverticules, dépendant du courant principal, ou dans des flaques résultant d'émergences : collections peu profondes, en général limpides et ensoleillées, avec ou sans végétation.

4° *Anopheles pretoriensis.* — Moins fréquent que l'*A. rufipes.* Les larves ont été mises en évidence le long du marigot central, dans de petites excavations à fond rocheux contenant de l'eau de source.

5° *Anopheles maculipalpis.* — Nous avons reconnu la présence de ses larves dans des gîtes semblables à ceux de *An. rufipes.* Les adultes n'ont pas été rencontrés.

Les 3 espèces : *An. rufipes*, *An. pretoriensis*, *An. maculipalpis*, espèces très proches l'une de l'autre au point de vue morphologique (groupe *Neocellia* du sous-genre *Myzomyia*) sont loin d'être rares dans la région de Bobo. On peut les détecter dans maints cours d'eau permanents ou semi-permanents irriguant cette région : elles se développent

(*) Comparativement aux autres espèces.

soit sur leurs bords, en eau semi-stagnante, soit dans des flaques plus ou moins isolées du courant principal, flaques qui, suivant les cas, sont vouées à un asséchement progressif ou demeurent entretenues par les eaux d'infiltration.

La nature de ces gîtes est assez variée. En effet, les larves de ces 3 espèces ne se montrent pas très exigeantes vis-à-vis de la nature du terrain (sable, argile, roche compacte), de la qualité de l'eau (claire ou bourbeuse). Ces gîtes peuvent être ensoleillés ou ombragés, pourvus ou dépourvus de végétation aquatique, etc...

6° *Anopheles nili*. — 4 adultes (3 femelles, 1 mâle) ont été capturés dans des locaux d'habitation, pendant l'hivernage.

7° *Anopheles coustani*. — Cette espèce n'a pas été rencontrée à Bobo. Ses larves se trouvent aux environs immédiats de la ville, dans des gîtes « naturels » de diverses sortes : bords de ruisseaux ombragés, marécages herbeux ensoleillés.

Bobo-Dioulasso.

ÉTUDES SUR L'ANOPHÉLISME EN A. O. F.

I. — SOUDAN FRANÇAIS

A. — BAMAKO

Par M. HOLSTEIN (*)

Introduction.

Les notes qui suivent sont le résultat d'une tournée effectuée en octobre 1948 à Bamako. Les chiffres et pourcentages divers dont elles font état n'ont donc qu'une valeur relative, une étude complète de l'anophélisme en un point donné devant être menée une année entière. Cependant le mois d'octobre étant à Bamako un mois encore pluvieux, de transition entre l'hivernage et la saison sèche, nous avons pensé que les résultats enregistrés au cours de nos recherches pouvaient être appliqués à l'ensemble de la saison des pluies, l'aspect et le nombre des gîtes d'une part et la densité anophélienne d'autre part ne se modifiant à peu près pas de juin à octobre.

Ces notes ne sont qu'un résumé d'un travail d'ensemble destiné à paraître ultérieurement et comprenant, avec leur distribution, la description systématique et biologique des Anophèles de la Fédération Aofienne, une large part de ce travail étant réservée à *Anopheles gambiae*, au sujet duquel les résultats de nos premières recherches sont, par ailleurs, en cours de publication.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

Espèces rencontrées a Bamako

I. — Sous-genre *Anopheles* Christophers, 1915.
Groupe *Anopheles* Root, 1923 :
Série B. *Myzorhynchus* Edwards, 1932.
Anopheles (A.) coustani Laveran, 1900.
A. (A.) coustani var. *ziemanni* Grünberg, 1902.

II. — Sous-genre *Myzomyia* Christophers, 1915.
Groupe *Myzomyia* Christophers, 1924 :
Anopheles (M.) funestus Giles, 1900.
Groupe *Pyretophorus* Edwards, 1932 :
Anopheles (M.) gambiæ Giles, 1902.
Groupe *Neocellia* Christophers, 1924 :
Anopheles (M.) rufipes Gough, 1910.
A. (M.) rufipes var. *ingrami* Edwards, 1929.
Groupe *Cellia* Christophers, 1924 :
Anopheles (M.) pharœnsis Theobald, 1901.

Nous n'avons pas trouvé, tant à l'état larvaire qu'à l'état imaginal : *Anopheles (M.) nili* Theobald, 1904.
Anopheles (M.) squamosus Theobald, 1901.

A. (M.) gambiæ est le plus abondant des Anophèles récoltés. Il représente 66,32 o/o de la faune anophélienne totale, suivi par *A. (M.) funestus* avec 29,46 o/o, puis viennent :

Rufipes	1,88 o/o
R. var. *ingrami*	1,44 »
Coustani.	0,72 »
Pharœnsis	0,18 »

A. (M.) rufipes v. *ingrami* représente 47,6 o/o des *rufipes* totaux, *A. (A.) coustani* v. *ziemanni* représente 14 o/o des *coustani* totaux.

Variations

I. — *A. gambiæ*.

Nous avons trouvé un certain nombre de femelles de *A. gambiæ* (3,7 o/o des *gambiæ* femelles récoltées) qui présentent les palpes quadrimaculés, considérés pendant longtemps comme le seul caractère permettant de différencier les adultes de *A. gambiæ* et *A. gambiæ* var. *melas*. L'absence de gîtes saumâtres à Bamako permet d'écarter l'hypothèse de la présence de *melas* dans cette ville et invalide définitivement ce caractère.

Sur 50 hypopygium mâles examinés nous avons, sur deux exemplaires, noté que le club (= processus spatulé) d'une des deux harpagones était dédoublé (fig. 1). Cela provient probablement du fait qu'il est constitué par deux pièces étroitement accolées que le montage entre lame et lamelle dissocie difficilement. Ce fait nous a paru intéressant à signaler, d'autant plus que nous avons pu voir la même disposition sur un exemplaire de *A. funestus*.

II. — *A. rufipes.*

Quelques exemplaires de cet Anophèle présentent une variation dans l'ornementation des tarses postérieurs : le tarse III montre un anneau noir à sa base, très étroit, et la macule pâle de l'extrémité distale du tarse II est extrêmement réduite (fig. 2, *c*). Cette disposition est intermédiaire entre l'ornementation de *rufipes* type (fig. 2, *a*) et celle de *rufipes* var. *ingrami* (fig. 2, *b*).

Refuges adultes et exophilie. — Ces points de la biologie des Anophèles ont été bien étudiés par Sautet et Marneffe. Nous ne ferons que confirmer leurs études, en ajoutant quelques détails. Dans les cases, il faut noter une position particulière de *A. gambiæ* qui, accroché par ses pattes antérieures et moyennes, se trouve absolument perpendiculaire aux faces inférieures des tables, chaises, taras, et adopte une position identique dans les toiles d'araignées. *A. gambiæ* a été trouvé en abondance sur les vêtements, quelle que soit leur couleur, sur les objets de cuir, sur des bouteilles au sol, sur des tas d'arachides. Dans une case européenne il a été récolté sous le rebord de la baignoire, à la face inférieure du lavabo et un exemplaire a été capturé sur un miroir. Au Corps de garde de la Base aérienne, des captures nombreuses ont été faites tant sur les montants du ratelier d'armes que sur les canons et les crosses des fusils.

Les captures hors des habitations humaines ont été faites dans des fours indigènes désaffectés, un lavoir inutilisé depuis longtemps, une case européenne inhabitée, un garage désaffecté et dans l'automobile (sous les ailes, dans le moteur) qu'il abritait, dans un ancien clapier. Dans tous ces refuges, *A. gambiæ* (77 o/o) était associé à *A. funestus* (17 o/o) et *A. rufipes* (6 o/o), et les mâles étaient en plus grand nombre que les femelles (celles-ci la plupart du temps non gorgées) :

71 o/o de mâles pour *gambiæ*,
63 o/o de mâles pour *funestus*.

Les mesures de température pratiquées, dans ces refuges, à 7, 11 et 18 heures, donnent les chiffres extrêmes de 24 et 32.

Indice maxillaire. — Pratiqué systématiquement sur toutes les femelles capturées, l'indice maxillaire de Roubaud nous a permis de confirmer des observations faites précédemment sur des *A. gambiæ* de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta) et de Bouake (Côte d Ivoire) dont nous avions étudié l'armement maxillaire, et de distinguer ainsi deux variétés de cet Anophèle (une publication est en cours à ce sujet dans le *Bulletin Médical de l'A. O. F.*) :

une variété paucidentée à indice maxillaire moyen de 13,5, les nombres extrêmes de dents étant de 10 et 16 ;

une variété multidentée à indice maxillaire moyen de 15, les nombres extrêmes de dents étant de 12 à 19.

Pour *Anopheles funestus*, l'indice maxillaire moyen est de 12,5, avec nombres extrêmes de dents de 10 et 15.

Gîtes larvaires. — Les principaux gîtes larvaires examinés sont les suivants :

Marais et grandes flaques de dépression du Niger. — La végétation verticale est abondante et non limitée aux seuls bords des gîtes, elle est souvent accompagnée par une riche végétation de mousses et algues. La population culicidienne est abondante et la faune anophélienne représentée par : *A. gambiæ* et *A. funestus* en grande abondance, *A. rufipes* en moindre quantité. Les dépressions formées, en bordure du Niger, par l'installation de terrains de culture, présentent tant par leur flore que par leur faune, un aspect sensiblement identique.

Bords du Farako, du Soknafi, du Ballasouko. — Suivant que l'on s'adresse à des anses et aux bords pourvus ou dépourvus de végétation, on trouve soit *A. gambiæ* associé à *A. funestus* soit *A. gambiæ* seul. En outre quelques *A. coustani* ont été récoltés dans les anses à végétation abondante. Comme partout ailleurs, la récolte de larves de *funestus* est difficile, la moindre vibration se communiquant au gîte les faisant disparaître pour plusieurs minutes au fond de l'eau. En outre, contrairement à *A. gambiæ*, dont les larves se voient très facilement à la surface de l'eau, les larves de *funestus* sont le plus souvent dissimulées dans les algues et mousses encombrant le gîte.

Les flaques d'émergence sur tables de grès ou latérite, que nous avons examinées sur les bords du Soknafi, quoique très chargées en fer qui donne à l'eau une couleur accusée de rouille, nous ont donné du *gambiæ* en abondance.

Un gîte extrêmement riche en *A. gambiæ*, et fournissant également *A. funestus* et *A. coustani*, est constitué par le champ de *Pistia stratiotes* (« laitue d'eau ») situé sur l'emplacement des trous à Banco de N'Golonina et alimenté par le Niger. La densité anophélienne est considérable, permettant la capture de plusieurs centaines de larves et nymphes en une heure, et les Anophèles sont associés à une petite Mansonie très agressive pour l'homme (non encore identifiée).

Enfin des larves de *gambiæ* ont été trouvées dans les canaux d'évacuation des eaux de pluie, des drains et canaux d'irrigation soit en fonctionnement soit en voie d'achèvement, les ornières de

charroi aux bords des routes et, gîtes classiques et extrêmement riches, les flaques de pluie et les empreintes de pieds et de pas d'animaux particulièrement sur sol argileux retenant les eaux des précipitations.

Dans aucun des gîtes cités nous n'avons pu mettre en évidence la présence de larves d'*A. pharœnsis*.

Différentes mesures du pH ont été effectuées. Toutes les eaux examinées se sont montrées acides, le point le plus proche de la neutralité a été pH = 6,8.

Résumé

Les espèces anophéliennes récoltées à Bamako au mois d'octobre 1948 sont les suivantes :

A. coustani, *A. coustani* var. *ziemanni* (non encore signalé de la ville de Bamako), *A. funestus*, *A. gambiæ* (dont 3,7 o/o des femelles présentent les palpes quadrimaculés), *A. rufipes*, *A. rufipes* var. *ingrami* (non encore signalé du Soudan) et *A. pharœnsis*.

Quelques détails sont donnés sur les variations morphologiques des adultes, les refuges et l'exophilie, l'indice maxillaire de *A. gambiæ* et *A. funestus* ainsi que sur les gîtes larvaires.

Bibliographie

Evans (A. M.). — *Mosquitoes of the Ethiopian Region*. II. Anophelini, adults and early stages. British Museum, London, 1938, 417 pp.

Joyeux (Ch.), Sicé (A.), Sautet (J.). — Note préliminaire sur l'anophélisme au Soudan français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, XXXII, n° 6, pp. 616-617.

Sautet (J.). — Quelques détails sur l'anophélisme au Soudan français. *Médecine tropicale*, 1942, II, n° 1 (janv.), p. 21.

Sautet (J.), Marneffe (H.). — Notes sur le paludisme, la bilharziose intestinale, les teignes, etc..., au Soudan français. *Médecine tropicale*, 1943, III, n° 5 (sept.-oct.), pp. 343-367.

Senevet (G.), Ethes (Y.). — Quelques Anophèles du Soudan français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, XXXII, n° 5, pp. 509-511.

Section Paludisme du Service d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie de l'A. O. F. (Bobo-Dioulasso).

SUR LA TOXICITÉ DES INSECTICIDES DE CONTACT

Par J. BRISOU (*)

Dans une communication parue ici tout récemment (1), MM. PH. DECOURT, R. DUPOUX et A. PELLOUX attirent l'attention sur la toxicité des insecticides de contact dont on fait maintenant un très large emploi. M. DESCHIENS, au cours de la discussion, signale que les services d'hygiène de Seine-et-Oise durent discuter avec le syndicat des pêcheurs à la ligne s'opposant à un projet de désinsectisation du grand canal de Versailles. Cette opposition aux hygiénistes ne semble pas justifiée ; aucune raison technique ne permet de l'approuver.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'observation pouvant faire craindre le moindre incident consécutif à l'emploi des insecticides de contact. Nous nous permettons d'appuyer cette opinion sur 4 ans 1/2 d'expérience et sur l'avis d'un grand nombre d'auteurs. Les études faites par les laboratoires anglo-saxons depuis 1944 répondent dans l'ensemble aux souhaits exprimés par M. PH. DECOURT et ses collaborateurs. Les doses toxiques sont évaluées en L. D. 50 : doses susceptibles de tuer au moins 50 o/o des animaux soumis aux expériences. Les deux tableaux suivants que nous retirons d'un travail de G. R. CAMERON (2) résument les résultats obtenus avec le D.D.T. et le Gammexane et permettent les calculs proposés par les auteurs français.

« En conclusion, dit CAMERON, l'on peut dire que, bien que le D.D.T. puisse provoquer des symptômes toxiques et la mort si on en abuse, il y a une grande marge de sécurité dans son emploi comme insecticide. Avec de faibles concentrations (0,5 à 1 o/o) il n'y a pas de raison de prévoir aucun danger pour l'homme, même en cas d'exposition prolongée. »

Les cas d'intoxication que l'on a çà et là signalés sont beaucoup plus le fait des solvants que du soluté. Entre la dose toxique du D.D.T. ou de l'hexachlorocyclohexane et la dose insecticide, il existe une telle marge de sécurité que les précautions sont pratiquement inutiles.

Dans les services que nous avons surveillés en Tunisie, les ouvriers ont manipulé pendant des mois des quantités très importantes des deux insecticides en solution dans les hydrocarbures, en émulsions dans l'eau, ou en poudre à 5 et 10 o/o. Aucun de nos

(*) Séance du 11 mai 1949.

TABLEAU I

Valeurs de la L. D. 50 pour les doses uniques de D.D.T.

Auteurs	Voies d'administration	Animal	Solvant	L. D. 50 (mg./kg)
WOODARD, NELSON et CALVERY (1944).	Orale. » » » »	Souris. Rat. Cobaye. Lapin. Poule.	Huile de grains. » » » »	448 180 562 400 300
SMITH et STOHLMAN (1944).	Stomacale. » »	Rat. Lapin. Chat.	Huile d'olive. » »	150 300 300
CAMERON et BURGESS (1945).	Stomacale. » »	Rat Cobaye. Lapin.	Huile de vaseline » »	800 400 300
DRAIZE, NELSON et CALVERY (1944).	Cutanée. » »	Lapin. Lapin. Lapin.	Huile de grains Phtalate de diméthyle. Phtalate de dibutyle.	940 2.830 2.350
CAMERON et BURGESS (1945).	Cutanée. » »	Rat. Cobaye. Lapin.	Ether. Pétrole. Phtalate de diméthyle et de dibutyle.	3 000 1.000 300
WOODARD, NELSON et CALVERY (1944).	Intramusculaire, intrapéritonéale, sous-cutanée.	Mêmes animaux que dans les expériences par voie orale.	Huile de grains.	Doses plus élevées que par voie orale, mais action irrégulière.
CAMERON et BURGESS.	Sous-cutanée. » »	Rat. Cobaye. Lapin.	Huile de vaseline » »	1.500 900 250

hommes n'a présenté le moindre trouble. Les quantités de produits pulvérisées sur les bateaux, dans les maisons, les casernements, les cercles, cuisines, réfectoires, sur les marais, atteignaient 4 à 5 tonnes par saison. Un des manipulateurs a préparé plus de 1.000 litres de solution de D.D.T. à 8 o/o dans le pétrole et le xylol en chauffant les produits au bain-marie à + 80° C. Cet

TABLEAU II

Valeurs de la L. D. 50 pour les doses uniques de Gammexane (isomère γ pur) (CAMERON et BURGESS, inédit).

Voie d'administration	Animal	Solvant	L. D. 50 (mg/kg)
Orale.	Rat.	Huile de vaseline.	200
»	Cobaye.	»	100
»	Lapin.	»	200
Cutanée.	Souris	Acétone.	300
»	Rat.	»	500
»	Cobaye.	»	40
»	Lapin.	»	300
Sous-cutanée.	Rat.	Huile de vaseline.	50
»	Cobaye.	»	100
»	Lapin.	»	75

homme de 48 ans ne prenait aucune précaution particulière ; il manipulait à mains nues et sans masque ; il n'a jamais accusé d'autres malaises que des céphalées passagères très compréhensibles, dues aux émanations d'hydrocarbures. Il n'a jamais présenté aucun stigmate sanguin d'intoxication.

Les ouvriers affectés au service de pulvérisation portaient le masque lorsqu'ils travaillaient dans des locaux mal aérés ou trop exigus (intérieurs des navires, chambres de faible cubage, etc...). Leur formule sanguine, régulièrement suivie n'a jamais offert le moindre déséquilibre.

Quant aux animaux et surtout la faune aquatique, il suffit de reprendre ce que nous en avons déjà dit ici-même avec A. CASTET et R. AUHRMAN (3) en 1948. Dans les oueds, marécages, et réservoirs traités régulièrement tous les mois avec des poudres à 5 o/o de D.D.T. il n'a jamais été rencontré aucun animal mort en dehors des larves de surface. Les poissons (*Gambusia* en particulier), les reptiles et les batraciens étaient tout aussi nombreux après les traitements qu'avant notre intervention. Les vastes marais recevaient cependant des quantités importantes de larvicides répandues par avion volant à basse altitude. Au cours de nos prospections faites avec le plus de minutie possible, nous n'avons jamais rencontré un cadavre de vertébré.

Au laboratoire on peut vérifier que toute la microfaune venant en surface est tuée par les larvicides de contact, mais que les vertébrés comme les grenouilles et leurs têtards ne souffrent aucunement des doses larvicides normales. De toutes jeunes grenouilles

(*Discoglossus pictus* et *Rana agilis*) meurent au bout de 5 jours après un contact permanent avec des doses considérables de poudre larvicide à 5 o/o (10 à 20 fois supérieures aux doses antilarvaires). Une grenouille adulte (*R. argilis*) a vécu plus de 2 mois dans une véritable boue de « Gyron » à 5 o/o de D.D.T.

L'hexachlorocyclohexane est par contre beaucoup plus nuisible à la faune aquatique. A la dose larvicide ou à des concentrations très peu supérieures à celle-ci il tue en 48 heures des têtards de *Rana agilis*. Pour cette raison nous avons toujours donné la préférence aux poudres larvicides ayant le D.D.T. pour produit de base (4). Tous les puits d'eau de boisson, tous les abreuvoirs de la région Ferryville-Tindja-Bizerte sont traités depuis 2 ans avec des larvicides au D.D.T. On n'a encore jamais entendu parler du moindre incident.

Tous les pays faisant usage des insecticides de contact bénéficient d'une chute impressionnante de la courbe de morbidité. Cette chute atteint 90 o/o pour certaines maladies endémiques comme le paludisme, certaines rickettsioses, etc... (4). Les services d'hygiène ont donc le devoir de répandre les produits mis à l'heure actuelle à leur disposition par l'industrie. Certains conseils de prudence peuvent être pris en considération ; cela va de soi. La variété des produits permet du reste d'en faire un choix judicieux. Leur innocuité pour l'homme et les grands animaux est suffisamment établie pour affirmer que les précautions à prendre sont très minimes. Agriculteurs, éleveurs, n'ont rien à redouter des insecticides de contact s'ils savent en faire un usage spécifique, raisonnable, rationnel ; le rendement des cultures et des élevages sera au contraire très supérieur à ce qu'il était avant les traitements.

Ainsi donc la médecine humaine, la médecine vétérinaire et l'agriculture peuvent par une action combinée améliorer l'hygiène, l'habitabilité et le rendement économique d'une région grâce à des produits remarquables, rigoureusement inoffensifs, à la condition d'en faire un usage opportun dans le temps (4) et de les répandre à des doses seulement insecticides qui ne dépassent pas 1 g. à 1 g. 50 par mètre carré.

(Ecole de Santé Navale, Bordeaux).

Bibliographie

1. Decourt (Ph.), Dupoux (D.) et Pelloux (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, p. 33.
2. Cameron (G. R.). — *Bull. Medic. Brit.*, Série française, 1947, 1, p. 783.

3. Brisou (J.), Casrlt (A.) et Authman (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, p. 485.
4 Brisou (J.). — *Rev. Med. Nav.*, 1948, 3, p. 347.

Discussion.

R. Deschiens se range aux conclusions de M. Brisou d'ailleurs conformes aux conclusions du Congrès International de Médecine Tropicale et du Paludisme de Washington en 1948, mais insiste sur la nécessité de limiter aux doses insecticides de 1 à 2 g. par mètre carré. Dans les *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie* (1949, t. XXVII, p. 18) Edmond Sergent et ses collaborateurs ont montré, en effet, que le poudrage dense de petits mammifères (rats, souris, chats) par le D.D.T. peut déterminer, chez eux, des accidents d'intoxication grave et même mortelle.

J. Courdurier. — J'ai eu l'occasion, en septembre 1948, de visiter le Centre de préparation des solutions de D.D.T. (Solution de D.D.T. pur dans du fuel-oil, avec addition d'un solvant, en général du Triton X. 100), de la Fondation Rockefeller, à Cagliari (Sardaigne). Aucun cas d'intoxication n'a été constaté parmi le personnel de ce centre où l'on prépare chaque mois, depuis 2 ans, plusieurs tonnes de solution d'insecticides.

Pour répondre aux allégations de bergers sardes qui prétendaient avoir constaté des cas d'empoisonnements dans leurs troupeaux après ingestion d'eaux des mares traitées avec du D.D.T., le Service Vétérinaire de la Sardaigne et la Fondation Rockefeller ont procédé à une expérimentation sur des moutons.

On a fait ingérer à plusieurs de ces animaux de la solution de D.D.T. Aucun symptôme pathologique n'a été constaté chez eux.

J'ai pu voir ces moutons en cours d'expérience et constater leur parfait état de santé. Une enquête a d'ailleurs permis d'établir que les cas d'empoisonnements étaient survenus dans des troupeaux qui avaient bu de l'eau polluée par du suc d'Euphorbe, plante très commune dans le pays.

MÉMOIRES

LA FIÈVRE RÉCURRENTE A TIQUES DE MADAGASCAR. HISTORIQUE. ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Par R. NÉEL, M. PAYET et C. GONNET (*)

Bien que, parmi les fièvres récurrentes à tiques, la fièvre récurrente malgache soit certainement la plus anciennement connue, ce qui frappe au premier abord c'est la rareté des travaux qui lui ont été consacrés.

Relations anciennes

Quand on relit la relation de voyage et de captivité à Madagascar de R. Drury (1702-1720), on y trouve un court passage, retrouvé par M. Fontoynont, dans lequel il est fait allusion à une maladie longue et sévère, immunisante, transmise par un insecte piqueur (1).

R. Drury s'exprime en ces termes :

« ... Au bout de quelques heures, nous arrivâmes sur les bords d'une très large rivière, du nom de Mernee (Mania), où nous trouvâmes une ville habitée par des hommes d'une race différente.

Rer Vove (Ravovy) donna l'ordre que l'on nettoyât pour lui, avec le plus grand soin, une des maisons de ces Virzimbers (Vazimba), c'est le nom sous lequel on les désigne, et que l'on enlevât tout le mobilier (!). Quant à nous, il nous fallut nous débrouiller comme nous pûmes. Il y a fort peu de Sa calauvors (Sakalava) qui consentent à séjourner dans les maisons des Virzimbers, par crainte d'un insecte semblable à la tique des vaches, qui se rencontre fréquemment sur le bétail et que l'on appelle « Porronpongee » (Poroponjy ?); cet insecte ne se trouve que chez les Virzimbers qui l élèvent à dessein pour que les Saccalauvors n'entrent point dans leurs maisons, car, comme jusque tout récemment, ils n'avaient pas de gouvernement et par conséquent personne pour les protéger, quand ils se fixèrent dans cet endroit, leurs voisins prirent l'habitude de pénétrer dans leurs maisons, d'y prendre tout ce qui leur convenait et abuser d'eux grossièrement, jusqu'au moment où le roi qui les protège aujourd'hui mit fin, sur leurs réclamations, à cet état de choses. Or, les gens qui sont mordus par les « Porronpongee » en sont malades pendant 6 semaines à 2 mois : ces insectes s'attachent à la peau ou même se glissent en dessous, mais, une fois qu'on a été mordu et malade, on n'a plus à les redouter et on n'en est plus jamais incommodé par la suite, si nombreux qu'ils soient... »

(*) Séance du 8 juin 1949.

Précisons que la région dont parle R. Drury est située sur la côte Ouest de l'île entre Morondava et Maintirano.

La lecture de ce texte appelle quelques commentaires :

— tout d'abord, les Virzimbers se défendaient contre leurs encombrants voisins d'une façon tout à fait originale et on peut les considérer comme des précurseurs de la guerre bactériologique;

— ensuite le roi Rer Vove avait su discerner la seule mesure de protection efficace contre la maladie des « tiques », en l'occurrence la pratique de l'hygiène de l'habitation,

— enfin, il est fait allusion, à côté de la tique, à un autre insecte qui paraît être la puce chique, dont l'importation à Madagascar, comme le fait observer Lamoureux (2) ne serait donc pas de date récente.

Quel a été le rôle de la fièvre récurrente dans la morbidité de l'expédition de Madagascar de 1895?

Il est impossible de répondre à cette question.

Mais Lemure (3) rapporte, pour ne citer que ce seul chiffre, que sur un total de 18.000 hommes, « Tous » furent « malades ». L'expédition séjourna pendant cinq mois dans la région située entre Majunga et Maevatanana, centre géographique de la fièvre récurrente, dans des conditions hygiéniques désastreuses, en proie aux fatigues et aux privations. Si la fièvre récurrente n'a pas pu être incriminée comme un des facteurs de cette morbidité élevée, le premier travail publié décrivant l'existence de spirochètes dans les fièvres récurrentes sporadiques datant de 1904 (4), elle n'en a pas moins dû jouer un rôle non négligeable.

Hypothèse vraisemblable, car Suldey, en 1916 (5), observe que les troupes Sénégalaises, en manœuvre dans la même région, payent un très lourd tribut à la fièvre récurrente.

A la fin du XIXe siècle, Prince, en mission dans la région de Majunga, rapporte que les indigènes reprochent au « Koumanga » (arbre de la famille des légumineuses ou *Erytrophleum couminga* Baillon), de donner cette « Fièvre de l'Ouest », au moment de la floraison, arbre dont par ailleurs les propriétés toxiques sont bien connues (6). Il est assez curieux de constater, comme nous l'a signalé M. Poisson, que l'aire de répartition géographique du « Koumanga » semble coïncider à peu près avec celle de l'*Ornithodorus moubata*.

Les travaux modernes

Ce fut Thézé, qui, en 1911 (7), eut l'occasion d'observer chez un enfant, venu de Marovoay à Tananarive pour y suivre le traitement antirabique à l'Institut Pasteur, le premier cas authentique de fièvre récurrente, avec confirmation bactériologique.

En 1912 et 1913, LAMOUREUX (8, 9 et 10) en rapporte 26 nouveaux cas, en provenance de Morondava et de différents points de la côte Ouest avoisinant Majunga.

Entre temps, cet auteur identifie *Ornithodorus moubata* sur des exemplaires d'Acariens, en provenance de Mitsinjo (2), identification confirmée par CHATTON et ROUBAUD.

SULDEY, en 1916 (5), donne quelques précisions sur les connaissances indigènes concernant l'ornithodore ou « Kongon'Morima ». Il étudie aussi la formule leucocytaire et les altérations sanguines au cours de la maladie, faisant auparavant un bref résumé de l'allure clinique de la maladie (11).

POISSON et DECARY, en 1930 (12), étudient l'aire de répartition d'*Ornithodorus moubata* dans l'île.

Depuis cette date, la fièvre récurrente malgache n'a fait l'objet d'aucune publication.

BLANCHARD, en 1939 (13), passant en revue les particularités de la pathologie malgache, n'y fait pas allusion.

Dans les rapports sur les maladies endémiques, épidémiques et sociales dans les colonies françaises, de 1928 à 1939 (14), quand il est signalé des cas de fièvre récurrente à Madagascar, ceux-ci sont en général en petit nombre et parfois signalés dans des régions très éloignées du foyer actuellement connu (?). Pratiquement on ne peut tenir compte de ces chiffres en l'absence de toutes précisions bactériologiques, cliniques et épidémiologiques, et en particulier en déduire une répartition géographique large de l'affection, débordant son cadre actuel. Pour notre part, en effet les quatre malades que nous avons pu suivre à Tananarive en 1948, ont été contaminés dans la région de Soalala, gros foyer, semble-t-il, de fièvre récurrente.

Par contre, dans les tableaux statistiques sur la situation sanitaire de l'Empire français, il est signalé respectivement :

20, 19, 48, 13 et 12 cas de 1941 à 1945 (15).

Ces chiffres sont certainement inférieurs à la réalité.

Comment expliquer les contradictions précédentes ?

Un passage d'une note inédite de COLOBERT (16) nous éclaire sur ce point :

« ... Ainsi depuis 1935, 7 cas, en dehors des 3 que nous rapportons, ont été diagnostiqués et traités à l'hôpital de Majunga. D'après ce chiffre, la maladie semble rare. A la vérité, elle est certainement beaucoup plus fréquente.

Si les différents médecins, qui ont passé à Majunga depuis 1936, s'accordent à admettre son existence, ils sont d'accord aussi pour noter que son aspect clinique est assez mal connu, que le diagnostic en est difficile dans un pays à forte endémicité palustre, que tous les cas observés sont

étrangers à la ville même... Ils semblent hésiter à l'affirmer sur des cas précis. Cette position est affirmée dans une phrase du rapport annuel de 1943 : « La fièvre récurrente existe, mais la preuve bactériologique est difficile à obtenir. Deux fois des spirochètes ont été vus dans des frottis de sang. Ces deux examens ne nous ont pas paru suffisants pour poser avec certitude un diagnostic ». Les archives de la pharmacie, pour cette période de 12 ans, signalent 31 observations de spirochètes trouvés fortuitement dans des gouttes épaisses ou des frottis envoyés pour recherche d'hématozoaires. »

Il semble donc bien que les travaux de Thézé, Lamoureux et Suldey aient été perdus de vue, travaux qui, sans souligner l'importance de l'atteinte méningée, forment malgré tout une excellente mise au point de la spirochétose malgache du point de vue clinique.

Etat de la question a la lecture des travaux précédents

Les travaux de Thézé, Lamoureux et Sudley permettent donc de résumer ainsi les connaissances acquises sur la fièvre récurrente malgache :

1° *Cliniquement :* on observe :

— un début souvent brutal, parfois avec frisson;

— au cours des accès une fièvre plus ou moins élevée, pouvant dépasser 40°, s'accompagnant de prostration plus ou moins accentuée, de céphalées et algies diverses parfois très violentes et de constipation;

— une atteinte du foie et de la rate, qui sont douloureux et souvent hypertrophiés ;

— un pronostic bénin, bien que certaines formes soient sévères et à évolution longue, le nombre des accès variant de 1 à 7 ;

— comme complication, Suldey (5) signale l'iritis, légère, peu fréquente. Il est ainsi un des tous premiers auteurs à avoir attiré l'attention sur les complications oculaires de cette affection;

— l'inconstance et l'irrégularité des symptômes rendent indispensable la recherche des spirochètes dans le sang au cours des accès, mais si les parasites peuvent se retrouver dans le sang au cours des accès, cette mise en évidence est toujours laborieuse; ils sont, en général, en petit nombre, exceptionnels ou rares et seulement dans quelques cas assez nombreux ou nombreux.

C'est en somme la symptomatologie classique de toute fièvre récurrente à tiques, qui, dans son ensemble, est identique quel qu'en soit le type. Il y manque cependant la description des accidents qui traduisent le neurotropisme du spirochète : aucune étude du L. C.-R. n'ayant été faite et aucune forme nerveuse n'étant signalée, bien que sous sa forme mineure l'atteinte méningée soit parfaitement reconnaissable dans la description précédente.

2° *Expérimentalement* : contentons-nous de reproduire intégralement le résultat des trois inoculations expérimentales qui ont été tentées :

THÉZÉ écrit (7) : « ... J'ai pu cependant infecter temporairement deux rats par inoculation sous la peau de 2 cm³ de sang. Les parasites ont existé en assez grand nombre dans le sang périphérique des rats les 2e et 3e jours après l'inoculation. Ils n'ont jamais reparu depuis. »

LAMOUREUX de son côté constate (8) : « ... Souris : l'inoculation intrapéritonéale de 1 cm³ de sang pris dans la veine le 1er jour, a été positive après 3 jours.

Lapin : l'inoculation dans les mêmes conditions a été négative pendant 15 jours d'observation. »

Ces expériences parcellaires et sans passages en série ne permettent pas de tirer une conclusion quelconque quant à la nature du virus en cause.

3° *Epidémiologiquement* : LAMOUREUX (2), puis SULDEY (5) retrouvent dans l'aire géographique de la maladie des *Ornithodorus moubata*, la fièvre se déclarant dans les 5 à 8 jours qui suivent la piqûre par les tiques. Mais SUDLEY ajoute : « Ce sont là des faits presque expérimentaux ».

D'après POISSON et DECARY (17), *Ornithodorus moubata* se retrouve dans un vaste quadrilatère, dont la superficie représente le 1/8 de l'île, limité d'un côté par la côte Ouest, de l'autre par une ligne brisée Majunga, Maevatanana, Morondava, aire de dispersion qui correspond à l'aire de répartition géographique de la maladie.

CONCLUSION A TIRER DES TRAVAUX PRÉCÉDENTS

Si par suite, le rapprochement avec la « Tick-fever » était logique, et THÉZÉ, LAMOUREUX et SULDEY en ont émis l'hypothèse, affirmer l'identité absolue des deux maladies demandaient néanmoins quelques recherches complémentaires, peut-être d'ailleurs d'un intérêt secondaire

Or, E. BRUMPT (18) n'hésite pas à conclure à l'existence à Madagascar de la fièvre récurrente à *Spirochæta duttoni*, tandis que SICÉ et JOYEUX se contentent de la ranger objectivement dans le vaste groupe des fièvres à tiques (19).

LE DANTEC (20) en donne les raisons :

« ... THÉZÉ, « écrit-il », a signalé 1 cas de fièvre récurrente à Madagascar en 1911, LAMOUREUX a étudié 3 cas de la même maladie en 1912 et 26 en 1913. Les foyers seraient situés sur la côte Ouest de Madagascar. On constate en même temps la présence d'*Ornithodorus moubata*. Il est donc probable que la fièvre récurrente malgache se rattache à la Tick-fever d'Afrique. »

Le Dantec se range à l'opinion de Lamoureux (10) qui termine ainsi son exposé sur la fièvre récurrente malgache, fait à la Société des Sciences médicales de Madagascar en 1913 :

« ... Des recherches complémentaires seraient nécessaires pour savoir si la fièvre récurrente de Madagascar est due au même virus que celui de la Tick-fever d'Afrique et aussi pour localiser les foyers de la maladie et déterminer l'importance de l'infection dans chacun d'eux. »

Les données récentes

Nous avons pensé qu'il serait d'un certain intérêt de continuer l'étude de la fièvre récurrente malgache et de réaliser, même après 36 ans, le vœu émis par Lamoureux.

Quelques malades, contaminés dans la région de Majunga et venus se faire traiter à Tananarive, nous ont permis, non pas de résoudre le problème posé par la fièvre récurrente malgache, ce qui serait impossible, mais d'en préciser quelques aspects (21).

1° Le virus récurrent malgache se comporte comme les autres virus récurrents à tiques quant à son neurotropisme humain (22).

Nous avons en effet observé le premier cas de forme méningée malgache typique. Le syndrome méningé clinique s'est installé vers le 30e jour environ d'une forme sévère, qui comprit 6 récurrences, et ce, malgré une arsénothérapie et une pénicillothérapie intenses. Les altérations du L. C. R. étaient classiques :

960 cellules au millimètre cube, avec lymphocytose prédominante.
Albumine : 0 g. 80.
B.-W. (Debains) et Kahn : négatifs.
Benjoin colloïdal : 00000 22222 00000 0.
Spirochètes : recherche négative.
Inoculation à la souris positive.

Dans un autre cas, entre la 3e et 4e récurrence, et en l'absence de tous signes cliniques, le L. C.-R. montra les altérations suivantes :

240 cellules au millimètre cube, avec lymphocytose prédominante.
Albumine : 0 g. 60.
Benjoin colloïdal : 00210 22220 00000 0.
B.-W. (Debains) et Kahn : négatifs.
Inoculation à la souris négative.

2° Les complications oculaires de la fièvre récurrente semblent être assez fréquentes.

Deux malades ont présenté une irido-cyclite récurrentielle, caractérisée par :

— une apparition tardive au 15e et 20e jour de la maladie, malgré l'institution d'un traitement arsenical ;
— des exsudats discrets sans synéchies ;
— une chute de l'acuité visuelle, avec restitution intégrale de la vision.

3° La pénicillothérapie reste sans effet sur l'évolution de la maladie.

En raison de leur évacuation secondaire sur Tananarive, cette thérapeutique, instituée tardivement vers le 25e jour, chez deux malades, à raison de 400 000 unités par jour, avec une dose totale de 2 millions dans chaque cas, non seulement n'empêcha pas l'évolution normale de l'affection (6 récurrences) dans les deux cas, mais encore s'avéra impuissante à prévenir l'installation d'un syndrome méningé sévère, insuccès en accord avec les essais expérimentaux (23-24).

4° Chez un malade, vacciné au T. A. B. D. T., nous avons eu la surprise de constater une ascension passagère des agglutinines flagellaires.

Des séro-diagnostics en série (avec hémoculture négative) furent pratiqués : les taux observés furent les suivants :

Eberth O, Para AII, Para CII, *Proteus* OX_{19} : négatifs.

6e jour de la maladie, Eberth H : 1/800 ; Para BH : 1/400.
12e jour de la maladie, Eberth H : 1/3.200 ; Para BH : 1/800.
21e jour de la maladie, Eberth H : 1/12.000 ; Para BH : 1/800.
42e jour de la maladie, Eberth H : 1/3.200 ; Para BH : 1/1.600.

Il serait intéressant de rechercher s'il ne s'agit là que d'une simple coïncidence inexplicable, où, si, comme au cours du typhus murin, certains malades vaccinés présentent une montée passagère de leurs agglutinines de type H, les agglutinines du type O restant négatives.

5° L'étude, encore incomplète, mais en cours d'achèvement, de deux souches de spirochètes isolées, l'une à partir du sang, l'autre à partir du L. C.-R., permet cependant de considérer que le spirochète malgache se comporte expérimentalement comme un virus du groupe pathogène pour les souris et rats blancs, qui en sont les animaux réactifs, et non comme un virus du groupe pathogène pour le cobaye, beaucoup moins sensible à l'infection expérimentale (25). Le compte rendu de ces expériences fera plus tard l'objet d'une communication spéciale, quand elles seront terminées.

Dès maintenant, on peut affirmer que la souris blanche adulte est l'animal de choix pour l'isolement, l'étude et l'entretien des souches. Le rat blanc adulte, bien que sensible, paraît d'une réceptivité moins égale et fait une maladie apparente plus difficile à sui-

vre. Le neurotropisme pour ces deux espèces est important : jusqu'à présent 157ᵉ jour pour la souris.

Un point important paraît acquis : c'est le comportement du virus vis-à-vis des rongeurs nouveau-nés.

Si le cobaye nouveau-né a fait jusqu'ici une infection atténuée, par contre rats et souris nouveau-nés font toujours des infections plus intenses que les mêmes espèces adultes, chez lesquelles notamment nous n'avons jusqu'à présent observé aucune mortalité. En voici les caractéristiques :

Souris blanche nouveau-née : période d'incubation 1 à 6 jours.

Durée de la maladie apparente : jusqu'à 35 jours.

Richesse en spirochètes : variable suivant la dose virulente inoculée.

Mortalité : 14 o/o avec une souche et 100 o/o avec la deuxième.

Rat blanc nouveau-né : période d'incubation : 1 à 10 jours.

Durée de la maladie apparente : 8 à 25 jours.

Richesse en spirochètes : toujours énorme (incomptables), même avec des doses virulentes minimes.

Mortalité : 100 o/o quelque soit la souche.

En résumé nous avons observé trois formes d'infection :

a) une forme bénigne, non mortelle, purement sanguine, comparable à celle de l'espèce adulte et qui n'a été observé que chez la souris nouveau-née ;

b) une forme mortelle, à évolution subaiguë jusqu'à présent, caractérisée par : un amaigrissement progressif pouvant aller jusqu'à la cachexie, et parfois une anémie intense. Observée avec les deux espèces, chez la souris les spirochètes peuvent rester toujours en petit nombre tandis que chez le rat, même si la dose infectante est minime, les spirochètes sont toujours très nombreux ou incomptables. A l'autopsie aucune lésion macroscopique visible en dehors d'une rate parfois moyennement hypertrophiée ;

c) une forme mortelle à évolution aiguë, avec spirochètes innombrables, sans signes cliniques, ni lésions autopsiques. Elle n'a été rencontrée jusqu'à présent que chez le rat.

A l'inverse de ce qui se passe donc chez les animaux adultes, le rat nouveau-né est bien plus sensible que la souris nouveau-née.

Le comportement sur rongeurs nouveau-nés du spirochète malgache est donc différent de celui de *Spirochæta microti* et de *Spirochæta persica* (25/4). Nous n'avons pu le comparer avec celui de *Spirochæta duttoni*, n'ayant trouvé aucune publication traitant de ce point particulier.

6° Nous ne pourrons affirmer l'identité du spirochète malgache avec *Spirochæta duttoni* que lorsque nous aurons retrouvé le virus

chez la tique vectrice, probablement *Ornithodorus moubata.*
Trois lots d'*Ornithodorus moubata*, en provenance d'Antsalova et de Maevatanana ont été dans ce but inoculés, après broyage à la souris. Les résultats en ont été négatifs. L'identification de ces Ornithodores a été confirmée par MM. PAULIAN et DOUCET, de la Recherche Scientifique de Madagascar, que nous remercions de leur amabilité.

CONCLUSION

Nous avons complété partiellement les connaissances acquises sur la fièvre récurrente malgache en montrant qu'elle se comporte comme les autres fièvres récurrentes à tiques en ce qui concerne le neurotropisme du virus pour l'homme et aussi sa prédisposition à donner des complications oculaires. Le comportement expérimental du spirochète vis-à-vis des rongeurs nouveau-nés, rats, souris et cobayes, présente un grand intérêt.

Le virus semble se comporter expérimentalement comme un *Spirochæta duttoni*, mais la preuve n'est pas encore faite de sa transmission par *Ornithodorus moubata.*

En plus de ce point important qui reste à établir et fait l'objet de recherches en cours, il faudrait étudier la répartition actuelle d'*Ornithodorus moubata*, COLOBERT signalant en effet que la maladie remonterait jusqu'à Port-Bergé et existerait même à Dzaoudzi (Comores).

Enfin il ne faut pas oublier que le ou les réservoirs de virus sont encore inconnus.

Institut Pasteur de Tananarive.
Hôpital Befalatanana (Tananarive).

BIBLIOGRAPHIE

1. GRANDIDIER (A.) et GRANDIDIER (G.). — Collection des ouvrages anciens concernant Madagascar, t. IV. *Les Aventures de* ROBERT DRURY *pendant ses quinze annees de captivité à Madagascar et son second voyage dans cette île* (1701-1717 et 1719-1720). Paris, Comité de Madagascar, 1906, p 340.
2. LAMOUREUX (A). — Présence d'*Ornithodorus moubata* dans un foyer de fièvre récurrente à la côte Ouest de Madagascar. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.* 1913, VI, p. 146.
3. LEMURE (L.). — *Madagascar. L'expédition au point de vue médical et hygiénique L'acclimatement et la colonisation.* Paris, Baillière et fils, 1896.
4. COOK (A. R.). — Repasing fever in Uganda. *Journ. of tropic. Med.*, 1904, VII, p. 24. Dans *Bull. Inst. Past* , 1904, II, p. 361.

5. SULDEY (E. W.). — La fièvre récurrente malgache. Origine. Mode de propagation. Extension. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1916, IX, p. 668.
6. *Une mission dans l'Ambango, le Milanja et le Boeni. Notes. Reconnaissances et explorations*, 1898, II, 3e vol, p. 319.
7. THÉZÉ (J.). — Un cas de fièvre récurrente observé à Madagascar. *Bull. de la Soc. de Path. Exot*, 1911, IV, p. 509.
8. LAMOUREUX (A.). — Trois cas de fièvre récurrente observés sur la côte Ouest de Madagascar. Inoculation positive à la souris. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1912, V p. 268.
9. LAMOUREUX (A.). — La fièvre récurrente à Madagascar. Conditions cliniques. Le spirochète dans l'organisme humain. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1913, VI, p. 253.
10. LAMOUREUX (A.). — A. s. de la présence de la fièvre récurrente à la côte Ouest de Madagascar. *Soc des Sciences Med. de Madagascar.* Séance du 10 avril 1913
11. SULDEY (E. W.). — Evolution de la formule leucocytaire et altérations sanguines dans la fièvre récurrente. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1920. XIII, p. 63.
12. POISSON et DECARY. — Répartition géographique de l'*Ornithodorus moubata* à Madagascar. *Soc. des Sciences med. de Madagascar.* Séance du 16 octobre 1930.
13. BLANCHARD (M). — Quelques particularités de la pathologie à Madagascar. *Les Grandes endemies tropicales*, 1939, XI, p. 5.
14. Maladies transmissibles (Les) observées dans les colonies françaises et territoires sous mandats. Années 1928 à 1939. *Annales de Medecine et Pharmacie coloniales.* Ministère des Colonies.
15 *Situation sanitaire de l'Empire français. Tableaux statistiques 1941 à 1945.* Direction du Service de Santé colonial. Ministere de la France d'Outre-mer.
16. COLOBERT (L. E. M.). — A propos de trois cas de fièvre récurrente traités à l'Hôpital de Majunga. Note inédite, 1946.
17. POISSON et DECARY. — Répartition géographique de l'*Ornithodorus moubata* à Madagascar. *Soc. des Sciences med. de Madagascar.* Séance du 16 octobre 1930.
18. BRUMPT (E.). — *Precis de parasitologie.* Masson, 1936, p. 117 et 122.
19. JOYEUX (CH.) et SICÉ (A.). — *Précis de Medecine coloniale.* Masson, 1937.
20. LE DANTEC. — *Precis de Pathologie exotique*, Doin, 1929.
21. Société des Sciences médicales de Madagascar. Séance du 8 mars 1949.
NÉEL (R.). — Historique de la fièvre récurrente de Madagascar.
PAYET (M.), NEEL (R.) et RANDRIAMBELO. — Deux cas de fièvres récurrentes.
GONNET (C.) et NÉEL (R.). — Complications oculaires de la fièvre récurrente à Madagascar.
NEEL (R.) et PAYET (M.). — Premières recherches expérimentales sur la fievre récurrente de Madagascar.
NÉEL (R.) et FLOCH (F.). — Fièvre récurrente malgache et séro-diagnostic de FÉLIX.
22 Voir notamment : H. BOIRON. — Contribution au diagnostic et au traitement de la fièvre récurrente à *Spirochæta duttoni* dans

l'agglomération de Dakar. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1947, **73**, p. 49.
23. Eagle (H.), Magnuson (H. J.) et Musselman (A.). — Penicillin in relapsing fever in mice and rats. *Publ. Health Rep.*, 1944, **59**, p. 583.
Analysé dans *Bull. Institut Pasteur*, 1945, **43**, p. 205.
24. Levaditi (C.) et Waismann (A.). — La pénicilline dans l'infection récurrentielle. *C. R. de la Société de Biologie*, 1945, **129**, p. 478.
25. Principaux travaux consultés :
Nicolle (Ch.) et Anderson (Ch.). — Etude comparative de quelques virus récurrents pathogènes pour l'homme. *Arch. I. P. Tunis*, 1927, XVI, p. 123.
Delpy (L.) et Rafyi (A.). — Sur la fièvre récurrente sporadique en Iran. *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 1939, XVII, p. 45.
Brumpt (E.) et Brumpt (C.). — *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 1939, XVII, p. 287.
Balthazard (M.), Mofidi (C.) et Bahmanyar (M.). — Essai de reclassement de certains spirochètes récurrents. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1948, XLI, p. 398.

SUR UNE NOUVELLE TRYPANOSOMIASE HUMAINE AMÉRICAINE

Par H. FLOCH et E. ABONNENC (*)

Dans une note intitulée *Nouvelle trypanosomiase humaine de la région tropicale produite par le* Trypanosoma rangeli (1), Pifano démontre, par la culture et par l'épreuve du xénodiagnostic, la présence au Vénézuela, dans le sang de plusieurs enfants et dans celui de quatre chiens, d'un flagellé qu'il nomme *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920.

Cet auteur ne peut donner encore aucun détail sur la symptomatologie de la « nouvelle affection » ni sur le pouvoir pathogène de l'agent étiologique.

Qu'est-ce que *T. rangeli* Tejera, 1920 et sous quelles formes le connaît-on ?

T. rangeli est un flagellé provenant du tube digestif de *Rhodnius prolixus* naturellement infectés. Décrit par Tejera (2) en 1920, il a été observé, par cet auteur, tantôt à l'état pur, tantôt associé à *S. cruzi*.

Rey Matiz (3) examinant en Colombie 247 *R. prolixus* en trou-

(*) Séance du 8 juin 1949.

vait 29 naturellement infectés par *T. rangeli*, 54 par *T. rangeli* et *S. cruzi* associés, et 28 par seulement *S. cruzi*.

Plus récemment PIFANO (4), sur 150 *R. prolixus* examinés, observait 30 infections naturelles pures à *T. rangeli* et 16 infections naturelles mixtes à *T. rangeli* et *S. cruzi*.

T. rangeli Tejera est connu chez l'invertébré sous les formes *leishmania*, *crithidia* et *trypanosoma*. Les inoculations pratiquées par TEJERA d'une part et PIFANO d'autre part, ces dernières sur des cobayes, des jeunes souris, des rats blancs, des ratons blancs, des rats gris, des lézards, des poulets et sur un chat, ont été négatives et la forme sanguicole de ce flagellé n'a pu être obtenue.

Sur quelles données se base donc PIFANO pour rapporter à *T. rangeli* Tejera les divers flagellés, autres que *S. cruzi*, qu'il a obtenus de ses malades ou qu'il a étudiés ?

ROMEO DE LEON, en 1936, ayant rencontré dans le sang de jeunes enfants du Guatemala un trypanosome différent de *S. cruzi*, le nomma *T. guatemalense* en 1946 (5). Dans la même région il trouva des *R. prolixus* naturellement infectés par un flagellé semblable à *T. rangeli* Tejera.

Se basant sur ces faits, MAYER et PIFANO soutinrent l'opinion (*XIIe Conférence Sanitaire Panaméricaine*) que *T. guatemalense* est la forme sanguicole de *T. rangeli* Tejera.

Plus tard PIFANO isolait, par culture de sang, une souche pure d'un flagellé (qu'il nomme *T. rangeli* en se basant sur la morphologie des formes de culture) chez un malade ayant présenté 10 ans auparavant un xénodiagnostic positif à *S. cruzi* (diagnostic de TORREALBA). C'est son premier cas de *trypanosomiase* à *T. rangeli*.

Il démontrait ensuite l'existence de la maladie chez 5 enfants soumis à l'épreuve du xénodiagnostic ; il obtenait comme résultats 2 infections pures d'un flagellé comparable à *T. rangeli* et 3 infections mixtes à ce même flagellé et à *S. cruzi*. Ces enfants provenaient de chaumières où l'on avait observé un indice élevé d'infection naturelle de *R. prolixus* par *T. rangeli* Tejera.

Il cite encore 5 autres cas humains (2 à infection pure et 3 à infection mixte) provenant de chaumières analogues aux précédentes ; il ne dit pas pour ces derniers le procédé d'examen (direct ou xénodiagnostic ?).

D'autre part, examinant des chiens commensaux des mêmes demeures, PIFANO en trouve 3 présentant une infection mixte et le quatrième une infection pure. Pour un seul des chiens, l'auteur précise le mode d'examen (examen direct du sang, hémoculture, xénodiagnostic).

DIAS et TORREALBA de leur côté (6), découvrant des formes évolu-

tives d'un flagellé ressemblant au *T. rangeli* Tejera, associées à un schizotrypanosome qui leur paraît différent de *S. cruzi*, chez des *R. prolixus* alimentés sur un homme atteint de maladie de Chagas, suggèrent l'hypothèse que ces deux formes appartiennent à un même schizotrypanosome pathogène pour l'homme et qui serait *T. rangeli* dont certaines formes chez l'invertébré seraient inconstantes et apparaîtraient dans des circonstances non déterminées.

Pifano considère le cas de ces auteurs comme une infection mixte par *T. rangeli* et *S. cruzi*.

Toujours est-il que Pifano se base pour affirmer que les flagellés qu'il a rencontrés sont bien *T. rangeli* Tejera :

1° Sur le fait que, dans le sang de plusieurs enfants malades habitant au Guatemala une zone où *R. prolixus* est naturellement infecté par *T. rangeli* Tejera, De Leon a rencontré un trypanosome (*T. guatemalense*) différent de *S. cruzi*.

2° Sur le fait que, dans les mêmes lieux où des malades ont présenté des xénodiagnostics positifs à un trypanosome de morphologie comparable à celle de *T. rangeli* Tejera, on a trouvé des Triatomidés naturellement infectés par un flagellé analogue.

3° Sur la morphologie d'un trypanosome différent de *S. cruzi* trouvé dans le sang d'un chien vivant dans une demeure où l'on rencontre des *R. prolixus* infectés naturellement par *S. cruzi* et *T. rangeli* Tejera. Ce trypanosome était comparable à *T. guatemalense*.

4° Sur le fait que la morphologie des flagellés obtenus par culture du sang des malades est analogue à celle de *T. rangeli* Tejera.

Peut-on admettre sans autre discussion que le trypanosome de De Leon, *T. guatemalense* correspond à la forme sanguicole de *T. rangeli* Tejera (ce qui est d'ailleurs l'opinion de De Leon) et que le trypanosome rencontré par Pifano dans le sang d'un chien correspond aussi à cette même forme ?

Les éléments de comparaison de ces deux flagellés sont très réduits ; Montenegro (7) donne une excellente microphoto d'un seul trypanosome sanguicole de 42 µ 7 de long, d'un enfant de El Conacaste (microphoto communiquée par De Leon), que l'on peut mesurer et sur laquelle on peut se baser pour établir l'indice nucléaire (1,4).

Pifano (1) également ne donne les mensurations et la microphoto que d'un seul parasite. L'indice nucléaire est de 1,8 mais la longueur totale (41 µ) qu'il indique ne correspond pas à la somme des longueurs partielles du flagellé : 6 + 12 + 10 + 7.

Nous étudions d'autre part en Guyane française plusieurs souches de trypanosomes du sang des singes et d'autres mammifères, qui sont susceptibles d'évoluer dans le tube digestif de triatomidés hématophages.

Si les formes sanguicoles d'une souche donnée ont une morphologie relativement constante chez le même hôte, il n'en est pas toujours ainsi des formes de l'invertébré qui peuvent présenter de grandes variations morphologiques, selon l'âge de l'infection de l'insecte notamment.

Nous avons décrit en 1941 et en 1942 (8), les formes sanguicoles et métacycliques de *T. myrmecophagæ* hôte du sang d'un édenté (*M. tridactyla*) et plus tard les formes métacycliques d'un trypanosome de singe (9) et d'un trypanosome d'une sarigue (10). Tous ces flagellés étaient bien différents de *S. cruzi*.

Plus récemment nous avons trouvé, par examen direct, dans le sang d'un singe (*Cebus II*) un trypanosome ayant une morphologie analogue à celle de *T. myrmecophagæ* et à celle de *T. guatemalense*. Le xénodiagnostic pratiqué sur l'animal naturellement infecté nous a permis d'obtenir les formes de l'invertébré que nous avons décrites. Ces formes sont comparables à celles de *T. myrmecophagæ* et à celles de *T. rangeli* Tejera. L'inoculation des déjections infectées aux animaux de laboratoire a donné, chez le cobaye, chez le rat blanc et chez la sarigue, une infection inapparente décelée, par xénodiagnostic, respectivement 3, 4 et 5 mois après l'inoculation (11).

Si l'on compare *T. myrmecophagæ* hôte du sang du fourmilier avec le trypanosome du sang de notre *Cebus II*, on constate une différence assez marquée dans la longueur des deux parasites et dans leurs indices nucléaires; tandis que les formes de l'invertébré du premier, celles du second ainsi que celles obtenues également par xénodiagnostic d'un autre singe (*Cebus n° 7*) et d'une sarigue naturellement infectés, sont, en général, de morphologie comparable à celle de *T. rangeli* Tejera.

Il faut signaler aussi que les formes métacycliques d'une même souche, ce fut le cas pour le trypanosome du *Cebus II*, peuvent, après plusieurs passages chez le mammifère, varier en longueur.

Il est donc difficile, d'affirmer l'identité d'un trypanosome sur la seule morphologie des formes de l'invertébré, comme il est difficile d'admettre qu'un trypanosome sanguicole se rapporte à une forme de l'invertébré si l'on n'a pas obtenu cette forme par xénodiagnostic. C'est le cas de *T. guatemalense*.

L'exemple de *T. conorrhini* (12) qui, dans le sang du vertébré se présente sous la forme d'un long trypanosome à blépharoplaste

punctiforme et chez l'hôte invertébré rappelle morphologiquement le *S. cruzi*, doit rester présent à l'esprit lorsqu'il s'agit d'identifier un trypanosome.

Ce même flagellé, sous sa forme sanguicole, peut aussi d'ailleurs présenter des variations morphologiques non négligeables. Morishita (13) note en effet des différences dans la longueur de chacune des parties du parasite, du 1er au 8e jour. Ces variations affectent le rapport PN/NA. Dias et Campos Seabra, de leur côté (14), notent des variations de la longueur totale de *T. conorrhini* selon l'hôte chez lequel il évolue.

Remarquons que Dias et Pifano (15) se basent sur des différences morphologiques et biologiques peu marquées pour séparer divers schizotrypanosomes. Ils considèrent notamment comme appartenant à des groupes différents *S. phyllostomæ* et *S. cruzi* comme *S.* de *P. hastatus* et *S.* de *P. elongatum*. Ces différences sont pour nous insuffisantes pour distinguer en autant d'espèces ces schizotrypanosomes (16-17). Il nous paraît difficile d'être à la fois très peu exigeant pour, d'une part, séparer entre elles les espèces de schizotrypanosomes et, d'autre part, admettre l'identité des trypanosomes que nous étudions plus particulièrement aujourd'hui.

*
* *

Conclusions. — Il ne nous semble pas que l'on puisse, actuellement, affirmer que tous les trypanosomes rencontrés chez les *R. prolixus* naturellement infectés et ayant une morphologie comparable à celle de *T. rangeli* Tejera se rapportent à cette espèce.

Il nous semble aussi prématuré d'établir définitivement la synonymie de trypanosomes sanguicoles tels que *T. guatemalense*, *T. myrmecophagæ*, *T. rangeli* Pifano et *T.* du *Cebus II* entre eux et avec *T. rangeli* Tejera, parce qu'ils présentent des affinités morphologiques dans le sang ou chez l'invertébré.

Les caractères biologiques sont à considérer pour ces trypanosomes comme ils le sont pour les schizotrypanosomes. Nous avons vu que *T. rangeli* Tejera et *T. rangeli* Pifano ne sont pas inoculables aux animaux de laboratoire tandis que nous avons obtenu chez le cobaye, chez le rat blanc et la sarigue, l'évolution du *T.* du *Cebus II*, par exemple.

Il reste possible que *T. guatemalense* et que *T. myrmecophagæ* soient synonymes de *T. rangeli* Tejera ; s'il en était bien ainsi, Tejera aurait décrit *T. rangeli* chez l'invertébré en 1920, nous-mêmes chez le vertébré en 1941 et De Leon et Montenegro chez l'homme en 1943.

BIBLIOGRAPHIE

(1) PIFANO (F.). — Nouvelle trypanosomiase humaine de la région néotropicale produite par le *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1948, XLI (11-12), pp. 71-680.
(2) TEJERA (E.). — Un nouveau flagellé de *Rhodnius prolixus ; Trypanosoma* (ou *Crithidia rangeli*) n. sp. *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 1920, XIII, p. 527.
(3) REY MATIZ (H.). — Observaciones sobre Trypanosomas en Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*, Bogota, 1941, vol. **10**, n° 1, p. 25.
(4) PIFANO (F.), MARTIN MAYER, RAFAEL MEDINA et HENRIQUE BENAIM PINTO. — Primera comprobacion de *Trypanosoma rangeli* en el organismo humano porel cultivo de sangre periferica. *Arch. Venez. Patol. Trop. Parasit. Med*, 1948, vol. **1** (1), pp. 1-311.
(5) DE LEON (R.). — *Contribucion al estudio de la enfermedad de Chagas en Guatemala* Primer Congresso Interamericano de Medicina de Rio de Janeiro, sept. 1946, 10 p.
(6) DIAS (E.) et TORREALBA (J. F.). — Verificaçao de flagelados semelhantes ao *Trypanosoma rangeli* de Tejera en *Rhodnius prolixus* alimentados en caso de Doença de Chagas Venezuela. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1944, **39** (3), pp. 265-281.
(7) MONTENEGRO (M. L.). — Contribucion al estudio de la trypanosomiasis americana o enfermedad de Chagas. Tesis de Doctorado en Medicina. Trabajo de la Direction de Sanidad Publica, 1943. Guatemala.
(8) FLOCH (H.), DE LAJUDIE (P.) et ABONNENC (E.). — Un trypanosome d'un édenté *Myrmecophaga tridactyla* susceptible d'évoluer dans le tube digestif de *Rhodnius prolixus*. Public. n° 25, de l'Institut Pasteur de la Guyane française, octobre 1941.
(9) FLOCH (H.) et ABONNENC (E.). — Trypanosomes évoluant dans le tube digestif de *R. prolixus*. Public. n° 54 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, octobre 1942.
(10) FLOCH (H.) et ABONNENC (E.). — Trypanosome de *D. marsupialis* dont les formes métacycliques chez *R. prolixus* et *T. rubrofasciata* ressemblent à celles de *T. myrmecophagæ*. Publication n° 171 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, avril 1948.
(11) FLOCH (H.) et ABONNENC (E.). — Sur un trypanosome et un schizotrypanosome de singe évoluant chez les triatomidés et inoculables aux animaux de laboratoire ; leurs rapports avec *T. rangeli* Tejera, 1920. Public. n° 187 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, mars 1949.
(12) FLOCH (H.) et ABONNENC (E.). — Sur *Trypanosoma conorrhini* et sa présence à Cayenne. Public. n° 181 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, novembre 1948.
(13) MORISHITA (K.). — An Experimental Study on the life history and biology of *Trypanosoma conorrhini* (Donovan), occuring in the alimentary tract of *Triatoma rubrofasciata* (De Geer) in Formosa. *Jap. Jour. Zool.*, 1935, **16** (3), pp. 459-546.
(14) DIAS (E.) et CAMPOS SEABRA (C. A.). — Sobre *Trypanosoma conorrhini* hemoparasito do rato transmitido pelo *Triatoma rubro-*

fasciata. Presença do vector infectado na cidade do Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1943, **39** (3), pp. 301-329.
(15) Dias (E.) et Pifano (F.) — Estudo experimental de um *Schizotrypanum* do morcego *Hemiderma perspicillatum* da Venezuela. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1941, **36** (1), pp. 78-79.
(16) Floch (H.), De Lajudie (P.) et Abonnenc (E.). — Schizotrypanosomes des chéiroptères en Guyane française. L'indice nucléaire moyen. Public. n° 51 de l'Institut Pasteur de la Guyane, août
(17) Floch (H.) et De Lajudie (P.) — Schizotrypanosomiase humaine et schizotrypanosomes. Public. n° 67 de l'Institut Pasteur de la Guyane, août 1943.

SUR L'EMPLOI DU PARA (2-4-DIAMINO-3-TRIAZINYL-6) ARSINO-OXYDE PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE DANS LE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE (*)

Par J. CECCALDI, L. TRINQUIER, A. PELLISSIER et H. ARNOULT (**)

Première note : Produit employé à la dose de 3/10 mg./kg.

Le 3177 RP a déjà été utilisé par deux d'entre nous (1), par voie digestive, dans le traitement de la maladie du Sommeil.

Son emploi par voie intraveineuse a été entrepris ici même en juin 1947 avec le lot JR 083 et les renseignements suivants : produit stérile en ampoules de 1 cm³ contenant 5 mg. de produit actif en solution dans le propylène glycol anhydre et dont la toxicité s'établit ainsi :

Souris voie sous-cutanée : 1 mg. 5/20 g. = une survie sur 10; 1 mg. 1/20 g. = 3 survies sur 10.

Lapin voie intraveineuse : 1 cg./kg. = mort en 14 jours; 2 cg./kg. = mort en 24 heures.

Nous avons essayé le produit aux doses de 1/10 de mgr./kg. le premier jour, 2/10 le deuxième jour et 3/10 les jours suivants, la durée complète de la cure étant de 7 jours. Le poids de nos malades n'excédant pas 50 à 51 kg. 500 la dose maxima injectée en une fois a été de 15 mgr. soit 3 cm³ du produit.

Nous avons traité ainsi douze malades dont quatre en période lymphatico-sanguine trois au stade de réaction méningée et cinq en période de méningo-encéphalite.

(*) Séance du 11 mai 1949.
(**) Produit préparé par les Laboratoires Rhône-Poulenc sous le n° 3177 RP.

Dans tous les cas, le médicament a été bien toléré et les malades nous ont seulement signalé une légère sensation de chaleur passagère au niveau du cou et de la tête au moment de l'injection. Pour éviter l'action sclérosante du propylène glycol au niveau des veines, nous avons dilué le produit de moitié dans l'eau physiologique au moment même de l'injection et de la sorte nos injections n'ont déterminé aucun incident. La disparition des trypanosomes ne s'est jamais accompagnée chez nos malades de phénomènes généraux et aucune poussée thermique en particulier ne fut observée dans les quelques heures qui suivirent les injections. Il n'y eut pas de diminution de poids mais bien au contraire une tendance à l'augmentation chez tous. En somme, le produit s'est avéré inoffensif aux doses où nous l'avons employé.

Signalons cependant que chez deux malades le traitement a été marqué au début par l'apparition d'une albumine urinaire très passagère survenant après la 1re injection et disparaissant aux 3e et 4e jours malgré la poursuite du traitement; nous pensons qu'il s'agit là d'une albuminurie secondaire consécutive vraisemblablement à la lyse rapide des trypanosomes.

Notons enfin que deux autres malades (4699 et 4817) atteints de méningo-encéphalite ont présenté des troubles oculaires au cours du traitement à la tryparsamide institué longtemps après la cure de 3177 RP (plus d'un an après chez l'un (malade 4699) et 3 mois après chez l'autre (malade 4817). Il est évidemment malaisé dans ces cas, en raison du manque d'un examen du fond de l'œil au dépistage, puis avant médication ou à l'occasion de celle-ci, d'établir avec certitude la part qui revient dans les lésions du nerf optique à la maladie elle-même, au 3177 RP ou à la tryparsamide.

Sous l'influence du produit la disparition des trypanosomes a été très rapide.

Parmi nos douze malades, six avaient à la fois des trypanosomes dans les ganglions et dans le sang, deux en avaient seulement dans le sang et quatre seulement dans les ganglions.

Chez les huit malades qui avaient des trypanosomes dans le sang, trois les ont vus disparaître en moins de 15 minutes et cinq en moins de 30 minutes.

Dans les ganglions, la disparition des trypanosomes a été moins rapide et sur nos dix malades ayant des trypanosomes dans les ganglions, deux les ont vus disparaître en 15 minutes, cinq en 30 et trois en 45 minutes.

Les ganglions diminuent sensiblement de volume dès le lendemain de la médication, les petits disparaissent rapidement et les gros diminuent de volume et se sclérosent.

Parallèlement tous nos malades ont accusé une amélioration nette de leurs symptômes.

Nos résultats concernent des malades actuellement suivis durant des délais compris entre 3 et 20 mois dont voici les observations :

A. — *Action thérapeutique du produit chez les malades à la période lymphatico-sanguine.*

Obs. I. — *Malade F. 4.695*, dépistage le 14-6-47 : 39 kg. 600, Gl = + T, (*) GE = + T, 3/C = + T, G = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Benjoin colloïdal = normal.
Traité par 3177 RP du 19-6 au 25-6-1947.
Contrôles après traitement : 7-7-47 : Gl = OT, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,20-OT.
Benjoin colloïdal normal.
15-8-47 : Gl = OT, GE. = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,35-OT.
31-10-47 : Gl et Sg = OT, L. C.-R. = 0-0,20-OT.
30-1-48 : Gl et Sg = OT, L. C.-R. = 0-0,20-OT.
24-5-48 : Sg = OT, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
8-10-48 : 51 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Benjoin : 000.000.210 000.000.0.
Délai d'observation : 15 mois.

Obs. II. — *Malade 4 813*, dépistage le 20-2-48 : 52 kg. 600, Gl = + T, GE = OT, 3/C = OT, Gaté = négatif, L. C.-R. = 5-0,22-OT.
Benjoin colloïdal = normal.
Contrôles après traitement :
3-3-48 : Gl = OT, GE = OT, 3/C = OT.
3-3 au 16-3-48 examens de sang journaliers (GE) = négatifs.
Le 17-3-48 : Gl et Sg = OT.
7-4-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,22-OT.
15-5-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
20-8-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.
19-11-48 : 53 kg. 600, Sg = OT, Gaté = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Délai d'observation : 8 mois et 17 jours.

Obs. III. — *Malade 4 815*, dépistage le 27-2-48 : 51 kg. 600, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.
Traité par 3177 RP du 28-2 au 5-3-48.
Contrôles après traitement :
Du 6-3 au 17-3-48 : examens de sang négatifs.
17-3-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,18-OT.
14-4-48 : Gl et Sg = OT.
2-8-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,20-OT.
3-1-49 : 50 kg. 250, Sg = OT, Gaté = O, L. C.-R. = 2-0,18-OT.
Benjoin : 000.012.210.000.000.0.
Délai d'observation : 10 mois.

(*) Gl = Ganglions, G = gaté, Sg = Sang, 3/C = Triple centrifugation sanguine, GE = Goutte épaisse sang.

B. — *Malades au stade de réaction méningée.*

Obs. IV. — *Malade 4.693*, dépistage le 11-6-47 : 37 kg. 350, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = + T, L. C.-R. = *12-0,25-OT*.
Benjoin colloïdal = 011.000 000.000.000.0.
Traité par 3177 RP du 14-6 au 20-6-47.
Contrôles après traitement.
30-6-47 : Gl = OT, GE = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 55-0-45-OT.
15-7-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,30-OT.
Benjoin colloïdal = 0122.222 221.000.000. B. W. L. C.-R. = négatif.
28-11-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,15-OT.
2-4-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 7-0,25-OT.
8-10-48 : 44 kg. 150, 3/C = OT, Gaté négatif, L. C.-R. = *4-0,22-OT*.
Benjoin = 000000210000000.
Délai d'observation : 15 mois.

Obs. V. — *Malade 4694*, dépistage le *11-6-47* : 44 kg. 450, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = +, L. C.-R. = 14-0,25-OT.
Benjoin colloïdal = 000210000000000.
Traité par 3177 RP du 14-6 au 20-6-1947.
Contrôle après traitement :
7-7-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 25-0,25-OT.
Benjoin normal :
18-8-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 23-0,25-OT.
Benjoin colloïdal = 011212222000000.
10-10-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *20-0,25-OT*.
Un traitement à la tryparsamide est alors institué du 17-10-47 au 9-1-48 et le contrôle de fin de traitement du 16-1-48 s'établit ainsi : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,20-OT.
Nouveaux contrôles :
25-5-48 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.
8-10-48 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,18-OT.
Benjoin = 0000000000000000.
21-1-49 : 47 kg. 900, 3/C = OT, Gaté = O, *L. C.-R. 1-0,18-OT*.
Délai d'observation : 1 an 7 mois.

Obs. VI. — *Malades 4.696*, dépistage le *16-6-47* : 44 kg. 750, Gl = OT, GE = + T, 3/C = + T, L. C.-R. = 7-0,20-OT, Benjoin normal.
Traité par 3177 RP du 19-6 au 25-6-1947.
Contrôles après traitement :
7-7-47 : Gl = OT, GE : OT, 3/C = OT, G = O, L. C -R. = 11-0,40-OT.
15-8 47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 15-0,22-OT.
22-9-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,25-OT.
5-1-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. *30-0,60-OT*.
Le malade est alors traité à la tryparsamide du 12-1 au 5-4-1948.
Contrôle de fin de traitement :
12-4-48 : 3/C = OT, Gaté = négatif, L. C.-R. = 5-0,24-OT.
Benjoin = 000002220000000.
Contrôle ultérieur :
23-8-48 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *2-0,30-OT*.

4-3-49 : 48 kg. 600, 3/C = OT, Gaté = O, *L. C.-R. = 1-0,35-OT.*
Benjoin : 000.001.211.000.000.0.
Délai d'observation : 1 an 8 mois 7 jours.

Obs. VII. — *Malade 4.816*, dépistage le 2-3-48 : 45 kg. 500, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = +, *L. C.-R. = 16-0,22-OT.*
Traité par 3177 du 3-3 au 9-3-1948.
Contrôles après traitement du 11-3 au 25-3-48 : GE : journalières = OT.
26-3-48 : Gl et Sg — OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,24-OT.
7-5-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0 22-OT.
17-9-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L C.-R. = 3-0,20-OT.
31-12-48 : 52 kg. 600, 3/C = OT, Gaté = O, = *L. C.-R. 5-0,20-OT.*
Délai d'observation : 9 mois 21 jours.

C. — *Malades au stade de méningo-encéphalite.*

Obs. VIII. — *Malade 4.817*, dépistage le 4-3-48 : 45 kg. 500, Gl = OT, GE = + T, 3/C = + T, G = O, L. C.-R. = *400-0,60 — + T.*
Traité par une seule cure de 3177 RP du 5-3 au 11-3-48.
Contrôles après traitement du 12-3 au 7-4-48 : examens de sang répétés (GE et 3/C) = OT.
12-4-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 14-0,50-OT.
28-5 et 19-5 48 : 3/C = OT.
26-5-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 67-0,30-OT.
Il est alors institué entre les 3-6 et 28-7-48 un traitement par attaque à la Lomidine (5 injections intraveineuses 5 jours de rang (dose Mx = 100 mg. en 1 injection les 4e et 5e jours) suivi de tryparsamide (dose Mx de 2 g. pour un poids de 50 kg.) — ce traitement doit être arrêté à la 9e injection de tryparsamide par suite de l'apparition de troubles oculaires (brouillard) Le contrôle qui suit donne :
25-8-48 : 49 kg. 800, 3/C = OT, Gaté = négatif, L. C.-R. = 11-0,35-OT.
Le malade est alors traité à l'hyposulfite de soude par voie intraveineuse et mis au repos pour 1 mois.
Délai d'observation : plus de cinq mois.

Obs. IX. — *Malade 4.698*, dépistage le 24-6-47 : 27 kg. 100, Gl = + T, GE = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *660-0,25 — + T.*
Benjoin colloïdal = 111210100000000.
Traité par deux cures de 3177 RP à 17 jours d'intervalle du 28-6 au 4-7 1947 puis du 21-7 au 27-7-1947.
Contrôles après traitement :
14-7-47 (10 jours après la fin de la 1re cure) Gl = et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *112-0,26 OT.*
Benjoin = 012212222000000.
4-8-47 (9 jours après la fin de la 2e cure) Gl et Sg = OT.
G = O, L. C.-R. = *140-1 g. 10-OT.*
Benjoin = 012202222200000.
12-9-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *112-0,30-OT.*
Le malade reçoit deux cures de tryparsamide seule puis de moranyl suivi de tryparsamide et le contrôle du 3-9-48 est : 29 kg. 400, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,24-OT.
Délai d'observation : 15 mois.

Obs. X. — *Malade 4.699*, dépistage le 30-6-47 : 52 kg. 200, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, L. C.-R. = *500-0 55 — + T.*

Benjoin = 122222222200000.

Traité par deux cures de 3177 RP séparées par un intervalle de 12 jours du 3-7 au 9-7 puis du 21-7 au 27-7-47.

Contrôles après traitement :

14-7-47 (5 jours après la fin de la 1re cure) Gl = et Sg = OT, G = O, L. C.-R — *154 0,40-OT.*

Benjoin = non modifié :

4-8-47 (9 jours après la fin de la 2e cure) Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *180-0,38-OT.*

Benjoin non modifié :

12-9-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *464-0,45 — + T.*

Différentes médications sont alors appliquées par tryparsamide seule ou en synergie avec moranyl mais sans résultat appréciable — le dernier contrôle du 21-6-48 (3/C = OT, Gaté négatif, L. C.-R = 34-0,50-OT) est suivi d'une période de repos au retour de laquelle le malade est encore repris à la tryparsamide mais ce traitement commencé le 13-8-48 doit se combiner avec l'hyposulfite de soude intraveineux en raison de troubles oculaires (brouillard).

D. — *Malades au stade de méningo-encéphalite chez lesquels le produit est employé comme stérilisateur périphérique avant le traitement à la Tryparsamide.*

Obs. XI. — *Malade 4 811*, dépistage le 17-2-48, 48 kg. 350, Gl = + T, GE = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *100-0,40 — + T.*

Traité par 3177 RP du 25-2 au 2-3-48 puis par tryparsamide du 3-3 au 19-5-1948.

Contrôles après traitement :

26-5-48 : 56 kg., Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 6-0,22-OT.

Le malade n'a pas été revu.

Obs. XII. — *Malade 4.814*, dépistage le 26-2-48 : 51 kg., Gl = + T, G. E. = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 8-0,30-OT.

Traité par 3177 RP du 28-2 au 5-3-48 puis par tryparsamide du 10-3 au 26-5-1948.

Contrôle après traitement :

2-6-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Le malade mis au repos pour 3 mois n'a pas encore été revu.

Ces résultats montrent que le 3177 RP est un stérilisateur périphérique rapide et que la stérilisation ainsi obtenue chez les malades à la période lymphatico-sanguine peut se maintenir après une observation de 20 mois (Malade 4.696).

Dès que le malade a dépassé ce stade et qu'il existe chez lui des modifications même légères du L. C.-R., le produit dont l'action périphérique se vérifie encore, semble incapable d'arrêter l'évolution de l'affection (Malades 4.694 et 4.696) ; bien plus il peut,

dans l'immédiat, agir de façon défavorable bien que passagère sur le L. C.-R. de ces malades (Malades F. 4.693 et 4.696).

Chez les malades dont le névraxe est déjà fortement touché et ainsi que WEIMAN l'avait déjà constaté s'il y a une amélioration après une seule cure les résultats en sont insuffisants et il est nécessaire d'instituer un traitement à la tryparsamide.

Voulant nous rendre compte s'il était possible d'améliorer ces résultats nous avons soumis deux autres malades à une seconde cure séparée de la première par un intervalle de 17 jours (Malade 4.698) et 12 jours (Malade 4.699) nos résultats n'ont pas été plus favorables.

Si nous avons observé dans ces deux cas une diminution nette du nombre des éléments du L. C.-R. 10 jours et 5 jours après la fin de la première cure, l'albuminorachie par contre n'a pratiquement pas diminué et le Benjoin ne s'est pas trouvé modifié.

Après la deuxième cure, le nombre des cellules du L. C.-R. a augmenté chez les deux malades, le taux de l'albuminorachie n'a pas varié chez l'un (Malade 4.699) par rapport à celui noté à la fin de la première cure, mais a augmenté par contre dans des proportions considérables chez l'autre (Malade 4.698) où il passe de 0 g. 26 à 1 g. 10.

C'est là une constatation surprenante chez un malade qui présentait au dépistage une dissociation entre le taux d'albumine et le nombre des éléments cellulaires du L. C.-R.

Nous pensons qu'il faut attribuer ces modifications analogues à notre avis à celles constatées chez les deux autres malades auxquels nous avons fait allusion plus haut (Malades F. 4.693 et 4.696), à une action particulière du produit qui s'apparenterait à celle de l'atoxyl, qu'il nous a été donné d'observer dans le passé et liée au pouvoir toxique du produit.

Enfin, chez ces malades, le 3177 RP ne fait pas toujours disparaître les trypanosomes du L. C.-R. puisqu'on peut les retrouver moins de 2 mois après la première cure et environ 5 semaines après la fin de la deuxième cure (Malade 4.699).

CONCLUSION

Le 3177 RP employé par voie intraveineuse est un produit bien toléré par les malades atteints de trypanosomiase même quand ils se trouvent à un stade très avancé de l'affection.

Dans les conditions où nous l'avons employé, compte tenu du nombre relativement réduit de nos observations mais de délais

maintenant assez longs, nous estimons que son action périphérique est rapide et durable et qu'il peut être employé de ce fait, avec succès à la période lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil.

A un stade plus avancé et dès que le L. C.-R. se trouve seulement légèrement modifié, son action est inconstante.

A la période méningo-encéphalitique, s'il détermine une diminution rapide du nombre des cellules du L. C.-R. et peut faire disparaître momentanément les trypanosomes à ce niveau, ses effets sont toujours insuffisants et peu durables.

Le 3177 RP administré par voie intraveineuse s'avère ainsi inefficace au stade nerveux de la maladie du sommeil.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour juger des résultats du traitement par son emploi comme stérilisateur périphérique chez des sujets qu'il est nécessaire de traiter ensuite à la tryparsamide, il apparaît peu rationnel à l'heure actuelle d'associer deux arsenicaux dans le traitement de ces malades.

Institut Pasteur de Brazzaville
(Afrique Equatoriale Française).

Bibliographie

(1) E. Trinquier et A. Pellissier. — *Bull. de la Soc. Pathol. exotique*, t. XLI, 1948, nos 3-4, p. 161.

Discussion.

M. J. Schneider. — Les doses employées par les auteurs sont insuffisantes. Le même produit entre les mains de E. Friedheim (1) a donné des résultats très favorables dans la deuxième période de la maladie du sommeil, mais cet auteur administre une dose quotidienne de 1 mg. 5/kg. pendant 7 jours consécutifs, dans certains cas. Cette première cure est suivie d'une deuxième identique à la première, séparée de celle-ci par un intervalle de 1 mois.

(1) Le travail de E. Friedheim a été publié dans les *Annals of Trop. Med. and Parasitology*, 1948, **42**, nos 2 et 3, p. 357.

TRAITEMENT DE LA FILARIOSE A *W. BANCROFTI* EN INDOCHINE PAR UN NOUVEAU FILARICIDE : LA 1-DIETHYL-CARBAMYL-4-METHYLPIPERAZINE OU 3.799 R. P.

Par J. CANET et P. JAHAN (*)

(Résumé).

Cette note est consacrée au traitement de la filariose de BANCROFT par un dérivé synthétique de création récente : la 1-diéthylcarbamyl-4-méthylpipérazine ou 3.799 R. P. utilisé aux Etats-Unis pour la première fois en 1947 sous le nom d'Hétrazan.

La filariose humaine est fréquente en Indochine. Elle a surtout été étudiée jusqu'ici au Tonkin, où la filaire de BANCROFT est connue depuis longtemps (MATHIS et LEGER, 1910) et où H. GALLIARD a montré, en 1937, la présence de *W. malayi*.

Les renseignements sont beaucoup moins précis pour l'Indochine méridionale : toutefois, nous pouvons affirmer que dans la région des grandes plantations d'hévéas du Nord de la Cochinchine (zone des terres rouges de Honquan et du bassin du Song-Bé), la filariose humaine est une affection que l'on rencontre très souvent, non seulement chez les ouvriers agricoles d'origine tonkinoise (15 à 20 o/o d'examens nocturnes positifs) mais aussi chez les Mois Stiengs, autochtones vivant dans la forêt qui entoure les plantations. Chez ces derniers, des recherches récentes (1948) qui seront publiées ultérieurement, nous ont montré jusqu'à 41 o/o de porteurs de microfilaires (examens nocturnes).

Cette région présente donc un grand intérêt pour l'étude de la filariose, en dépit de la rareté des manifestations cliniques de cette maladie, les individus parasités, aussi bien parmi la main-d'œuvre tonkinoise que parmi les Moïs, étant en effet presque toujours asymptomatiques.

De 1940 à 1945, nous avons traité, à l'hôpital de Quanloi, à l'aide de différents médicaments préconisés comme filaricides, notamment les antimoniaux, une trentaine d'ouvriers vietnamiens atteints de filariose à *W. bancrofti*, les résultats ont été les suivants :

1° *Novarsénobenzol et sulfarsénol* : 6 malades traités sans aucun succès, si ce n'est pour deux d'entre eux une légère dimi-

(*) Séance du 11 mai 1949.

nution passagère du nombre des microfilaires en fin de traitement.

2° *Quinioblеu et bleu de méthylène intraveineux* : 6 malades traités longuement, avec échec complet.

3° *Stibiothiomalate de lithium (Anthiomaline)* : Sur 10 malades traités, nous avons observé 6 échecs complets après dose totale de 15 cm³ et 4 fois une diminution sensible (50 à 65 o/o) du nombre des microfilaires, persistant encore 3 mois plus tard. Parmi ces derniers malades, deux seulement ont pu être suivis : les microfilaires ont fait leur réapparition dans le sang périphérique 5 mois après la fin de la cure.

4° *Tartrate d'antimoine et de sodium (émétique de sodium ou Stybial)* : 4 malades traités, sur lesquels 3 échecs complets. Le 4e sujet, atteint d'une légère chylocèle, a présenté assez rapidement une amélioration nette, avec diminution de 60 o/o des embryons dans le sang circulant, mais le malade a été perdu de vue.

5° *Nesbosan* : Produit japonais constitué par un dérivé organique de l'acide *p*-aminophényl antimonique, contenant de l'antimoine sous forme pentavalente. Utilisé sous forme de 2 injections intraveineuses par semaine, jusqu'à concurrence de 2 g., il nous a donné, sur 4 malades : 2 échecs complets et 2 améliorations notables avec diminution de 70 o/o du nombre des embryons dans un cas et disparition complète dans l'autre, mais réapparition des microfilaires 3 mois plus tard.

Sans nier l'efficacité relative de certains de ces produits, notamment les antimoniaux, nous sommes obligés d'admettre qu'ils se sont montrés, dans l'ensemble, d'une activité inconstante, rarement totale, quelquefois nulle et, le plus souvent, seulement partielle (diminution mais non disparition des embryons) ou transitoire (réapparition des microfilaires quelques mois plus tard).

A ces résultats s'opposent au contraire ceux que nous venons d'obtenir avec la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine. Essayé pour la première fois en Indochine en fin 1948 dans le traitement de la filariose humaine à *W. bancrofti*, ce nouveau filaricide synthétique ou 3.799 R. P., nous a donné d'emblée des succès d'un grand intérêt.

La *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine a été utilisée tout d'abord dans la filariose expérimentale par R. I. Hewitt et ses collaborateurs, puis chez l'homme par D. Santiago Stevenson, J. Olivier Gonzalez et R. I. Hewitt et par Galliard et Mille dans le traitement de la filariose à *W. bancrofti*. Enfin, J. Stefanopoulo et J. Schneider ont constaté son efficacité dans la filariose à *F. loa*.

Nous souscrivons entièrement à l'opinion de ces derniers auteurs

lorsqu'ils déclarent que c'est la première fois qu'ils observent, avec un filaricide, une telle proportion d'améliorations durables et avec une telle constance.

A l'aide de ce produit, nous avons traité, du 15-12-1948 au 2-3-1949, dix ouvriers agricoles tonkinois, âgés de 30 à 43 ans et pesant de 45 à 56 kg., tous atteints depuis plusieurs années de filariose à *W. bancrofti* : 9 d'entre eux ne présentaient aucun symptôme clinique de filariose, un seul étant hospitalisé pour une hydrocèle légèrement chyleuse.

Les schémas de traitement et la posologie furent les suivants, chaque comprimé étant dosé à 0 g. 10 de base active :

— Tous nos malades (obs. 1 à 10) ont reçu un premier traitement à raison de 3 ou 4 comprimés par jour (2 matin et soir) pendant 4 à 10 jours consécutifs (en général 4 comprimés, soit 0 g. 40, pendant 6 ou 10 jours).

— Puis 8 d'entre eux (obs. 1 à 3 et 6 à 10 inclus) reçurent de 10 jours à 1 mois après la fin du premier, un second traitement dit de consolidation, comportant 0 g. 30 ou 0 g. 40 par jour pendant 3 à 9 jours consécutifs.

— Enfin, 5 sur les 10 malades reçurent, de 6 à 52 jours après ce deuxième traitement, une troisième cure à raison de 0 g. 30 ou 0 g. 40 par jour pendant 4 à 8 jours. Chaque traitement comportait donc une dose de 3.799 R. P. allant, suivant les cas, de 1 g. 20 au minimum à 4 g. au maximum, la dose totale reçue pour l'ensemble des 2 ou 3 traitements étant comprise entre 3 g. au minimum et 8 g. 80 au maximum, ce qui donne environ de 6 à 17 cg. par kilogramme de poids pour des sujets pesant en moyenne 50 kg. Ces différents schémas thérapeutiques sont destinés à préciser les doses optima nécessaires pour obtenir et maintenir la guérison parasitologique.

Les résultats, remarquables par leur rapidité et leur constance, se résument comme suit

a) Dans tous les cas, sans exception, les microfilaires ont totalement disparu du sang circulant (examens diurnes et nocturnes systématiques) dans la nuit du 2e au 3e jour de traitement ou le soir du 3e jour, c'est-à-dire après absorption d'une dose de 0 g. 80 à 1 g. 20 de filaricide, soit 1 cg. 6 à 2 cg. 4 par kilogramme de poids pour des sujets de 50 kg. environ.

b) Jusqu'ici, 3 mois après leur disparition, nous n'avons constaté la réapparition des embryons dans le sang circulant que chez les deux malades qui n'ont reçu qu'une seule série de 3.799 R. P., sans cure de consolidation, c'est-à-dire une dose totale de 4 g. relativement faible (obs. 4 et 5 : sang positif 2 mois après la fin de la cure initiale). Tous les autres malades sont suivis systémati-

quement depuis le dernier traitement, grâce à des examens de sang nocturnes périodiques. Seul le recul du temps pourra nous montrer si les résultats parasitologiques ainsi obtenus sont vraiment durables, voire définitifs, mais dès maintenant, les traitements de consolidation apparaissent comme indispensables.

c) L'étude de la formule leucocytaire avant et après chaque cure nous a donné, dans l'ensemble, des renseignements contradictoires, d'interprétation difficile : des recherches complémentaires sont nécessaires à ce sujet. On peut cependant dire dès maintenant que le premier traitement entraîne d'une façon constante des modifications assez marquées dans la formule sanguine et que si l'on observe parfois une diminution du nombre des éosinophiles, on observe encore plus souvent (55 à 60 o/o des cas) une poussée nette d'éosinophilie.

d) Un seul de nos malades (obs. 6) ayant présenté des manifestations cliniques de filariose, sous forme d'une hydrocèle légèrement chyleuse et contenant de nombreux embryons de *W. bancrofti*, nous ne pouvons en déduire l'influence du nouveau filaricide sur les accidents lymphatiques : dès le 3e jour du traitement initial, les microfilaires ont totalement disparu de l'épanchement en même temps que du sang circulant et l'hydrocèle chyleuse a pris l'aspect d'une hydrocèle simple, dont le volume demeure cependant identique 3 mois après la disparition des parasites.

Il y a donc lieu de rechercher, sur des sujets porteurs de symptômes classiques de filariose, si le 3.799 R. P. est susceptible de faire disparaître ces symptômes : de toute façon, il semble qu'il peut au moins, lorsque le malade est traité durant la période asymptomatique de la maladie, empêcher l'apparition des accidents lymphatiques.

e) Chez presque tous nos malades (9 sur 10) nous avons observé dès le début du traitement initial, c'est-à-dire après absorption de 0 g. 20 ou 0 g. 30 de 3.799 R. P., des troubles parfois assez intenses qui persistent durant les 48 premières heures et se traduisent essentiellement par : poussée fébrile (38°-39°) avec courbature généralisée, céphalée, nausées, à l'exclusion de tout œdème ou érythème.

Non seulement ces troubles disparaissent lorsqu'on poursuit le traitement, mais encore :

— ils ne surviennent que chez des porteurs de filaires et ne se produisent pas chez des sujets sains, non filariens, que l'on soumet à une dose quotidienne de 0 g. 80 ou même 1 g., dépassant donc le double de la dose considérée comme normale (0 g. 40),

— ils disparaissent d'une façon constante en même temps que les embryons du sang circulant. Nous sommes donc autorisés à

conclure, semble-t-il, que ces troubles ne sont pas liés à la toxicité du produit lui-même, mais bien à l'action de destruction massive qu'il exerce dans l'organisme humain sur les embryons de filaires et peut-être même, sur les filaires adultes, ce qui reste à prouver.

Tels qu'ils sont, ces premiers résultats, qui demandent à être confirmés par des recherches complémentaires, sont des plus encourageants : pour la première fois en effet, nous sommes en possession contre la filaire de BANCROFT, d'un filaricide réellement efficace, d'une action remarquablement constante et probablement durable, à condition toutefois d'imposer au moins deux cures consécutives.

Ces qualités, auxquelles s'ajoutent la faible toxicité du produit et son absorption très facile par voie buccale, en font, à notre avis, un médicament de grande valeur et d'une incontestable supériorité sur les antimoniaux, lesquels, malgré leur efficacité non douteuse, étaient cependant inconstants et de plus, d'une application longue et parfois délicate par voie parentérale.

En dépit des symptômes réactionnels (d'ailleurs sans gravité et difficilement évitables si leur origine supposée est exacte), même si un ou plusieurs traitements de consolidation doivent être régulièrement envisagés et si le 3.799 R. P. n'agit pas ou peu sur les manifestations lymphatiques de la filariose, il n'en reste pas moins que ce produit apparaît comme ayant un grand avenir dans le traitement de cette maladie, en particulier sous son aspect social : on peut envisager dès maintenant, grâce à la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine, le traitement collectif, d'abord curatif, puis préventif, de la filariose dans certaines régions où elle sévit avec intensité comme c'est le cas dans plusieurs parties de l'Indochine.

(Travail du Service Médical des Terres-Rouges. Cochinchine).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BROWN. — The treatment of filariasis (*Wuchereria Bancrofti*) with Anthiomaline. *J. A. M. A.*, Aug. 1944, **125**, pp. 952-958.

CULBERTSON (J. T.), ROSE (H. M.) et OLIVIER GONZALEZ. — Chemotherapy of human filariasis by the administration of Neostibosan. 2 art. *Am. J. of Trop. Med.*, 1945.

SANTIAGO STEVENSON (D.), OLIVIER-GONZALEZ (J.) et HEWITT (R. I.). — Treatment of filariasis Bancrofti with *l*-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine. Hydrochloride « Hetrazan ». *Journ. Amer. Med. Assoc.*, **135**, pp. 708-712.

STEFANOPOULO (G. J.) et SCHNEIDER (J.) — Essais de traitement de la filariose à *F. Loa* par la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine. *Soc. de Biologie*, 10 juillet 1948, **142**, p. 930.

STEFANOPOULO (G. J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1941, **34**, p. 242 et 1947, **40**, p. 347.
STEFANOPOULO (G. J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1942, **35**, p. 157.
MONTEL (L. R.). — *Memento thérapeutique du Praticien colonial*, Masson, Paris, 1945.
MONTEL (L. R.). — Traitement des filarioses, de la lymphangite éléphantiasigène à rechutes et de l'éléphantiasis. *Rev. Col. Med. Chir.*, 15 déc. 1948, n° 161, p. 234
The Specific treatment of filariasis in *Journal of Tropical Medecine and Hygiene*, janvier 1949, vol. **52**, n° 1, p. 1.
FREMONT (O.). — Traitement de la filariose humaine par un nouveau dérivé de la pipérazine, la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine. *Thèse Paris*, janvier 1949.
GALLIARD (H.) et MILLE (R.). — Un nouveau médicament antifilarien expérimenté à Tahiti. *Bull. Acad. Méd.*, 1949, **3 4**, p. 83.

Discussion.

L.-R. MONTEL. — Je relève dans le très intéressant travail de MM. CANET et JAHAN un fait qui mérite d'être signalé. Il s'agit du pourcentage important de Mois contaminés de filariose. A ma connaissance ce point n'avait pas encore été mis en lumière. Ces populations primitives de la chaîne Annamitique qui sont des « apparentés » aux Indonésiens vivent très isolées des autres populations indochinoises. Le fait de leur contamination par la filariose semble donc indiquer qu'elles prennent le germe dans leur milieu ; il serait intéressant de rechercher sa provenance.

M. STEFANOPOULO pourrait peut-être nous dire dans quelle mesure la triple centrifugation employée dans la trypanosomiase permet de déceler les microfilaires dans le sang quand celles-ci sont absentes à l'examen direct. Ce procédé m'a donné des résultats positifs intéressants dans les cas où les étalements sanguins étaient négatifs. Dans quelle mesure peut-on se baser sur la présence ou l'absence des microfilaires dans la circulation pour confirmer le diagnostic de filariose ou la guérison de celle-ci?

G. STEFANOPOULO. — Pour répondre à M. MONTEL, je dirai qu'il arrive parfois de trouver des microfilaires dans le sang (hémolysé ou non) des malades atteints de filariose, *loa* ou *bancrofti*, après centrifugation, alors que l'examen extemporané, entre lame et lamelle, ou en gouttes épaisses, s'était montré négatif. Un autre procédé d'enrichissement, si l'on peut dire, qui peut donner aussi de bons résultats, consiste à laisser reposer le sang citraté ou hépariné, après le prélèvement, dans le tube à essai, jusqu'au lendemain, et chercher les microfilaires dans la couche de globules

blancs qui se forme au niveau de la séparation du liquide clair surnageant et de la couche de globules rouges.

Je dois ajouter que, pratiquement, la symptomatologie, la numération globulaire et la formule leucocytaire suffisent pour poser un diagnostic de filariose chez nos nombreux coloniaux rentrant de certaines régions de l'Afrique Equatoriale Française ou au Cameroun, infestés de *loa*. La notion de la provenance des malades est d'ailleurs d'un grand secours pour le diagnostic et beaucoup d'erreurs seraient évitées si l'on y pensait plus souvent. Des cas de filarioses à *loa*, par exemple, ont été pris pour de l'eczéma chronique ou même de la gale, pour des rhumatismes articulaires aigus, œdèmes de Quincque, panaris, phlegmons, maladies du système nerveux, « éosinophilie tropicale », etc...

Dans les cas douteux, qu'il s'agisse de suspicion de *loa* ou d'une autre filariose, je procède à l'intradermo-réaction et à la réaction de fixation du complément, au moyen d'antigènes, préparés à partir de *D. immitis* du chien (v. ce *Bull.*, 1940, **33**, 149-153 et *Gaz. des Hôpitaux*, 1948, **121**, 605-608) ou, depuis quelque temps, à partir de *Litomosoides carinii*, agent de la filariose de *Sigmodon hispidus* (rat du coton) que depuis quelque temps j'étudie dans mon laboratoire avec MAX OVAZZA.

Je rappelle que l'on ne trouve de microfilaires dans le sang de nos coloniaux d'Afrique, atteints de *loa*, que dans une proportion de 20 à 30 o/o de cas (v. *Gaz. Méd. de France*, 1938, **45**, 319-331). D'ailleurs n'oublions pas que les embryons peuvent disparaître de la circulation sans aucun traitement, pendant un temps plus ou moins long. Pour juger de l'action d'un produit, on se basera, le plus souvent, sur l'observation clinique, et au point de vue hématologique, sur le nombre de globules blancs et l'éosinophilie. La négativation de la réaction de fixation du complément quelque temps après guérison est très probable. Ce point est à l'étude.

Je me permets d'ajouter encore un mot. On a parlé tout à l'heure de l'action « anti-toxique » des antihistaminiques dans les filarioses. Je les emploie volontiers, surtout au cours du traitement à l'hétrazan. Je pense qu'on a plutôt voulu dire « action anti-allergique », à moins que l'on entende par toxine, l'histamine que l'on présume se libérer au cours des phénomènes allergiques ou anaphylactiques auxquels on peut rattacher presque toute la symptomatologie des filarioses et même en grande partie, les lésions histopathologiques caractéristiques. Il existe sans doute une « toxine » filarienne qui est à l'origine de certains symptômes cliniques, mais l'action des antihistaminiques sur cette toxine et sur les lésions qu'elle peut procurer, peu étudiées d'ailleurs, reste à démontrer.

SUR 110 TUMEURS DU SEIN EXAMINÉES A L'INSTITUT PASTEUR DE TANANARIVE

Par P. RADAODY-RALAROSY (*)

En France, les tumeurs malignes du sein constituent 12 à 18 o/o de l'ensemble des tumeurs observées : elles viennent en troisième ligne, après celles de l'utérus et de l'estomac. D'après SMITH et ELMS (1934), leur proportion est de 5,8 o/o en Nigéria. En Indochine, LE ROY DES BARRES a trouvé le chiffre de 2 o/o en 1924, J. BABLET celui, beaucoup plus élevé, de 9,6 o/o en 1934, et B. JOYEUX celui de 6,82 en 1938. Ainsi, l'importance des tumeurs du sein apparaît très variable d'un pays a l'autre : aux Indes, elle est de 3 o/o ; et au Japon de 1,8, « chiffre tout à fait remarquable », note J.-M. MONTPELLIER (1947).

A Madagascar, FONTOYNONT, à propos d'un énorme cancer encéphaloïde du sein, a dit en 1916 : « Il est relativement rare de rencontrer ici des tumeurs malignes du sein. Je n'en opère dans mon service très actif de chirurgie qu'une ou deux par an au plus, et souvent pas du tout. De plus, la variété encéphaloïde est une rareté puisque je n'en ai jamais vu à Tananarive que deux cas : un chez un homme il y a bien longtemps, et celui-ci ». G. MOUSTARDIER, en 1937, a publié deux cas de cancer du sein chez l'homme. Et, avec F. RAVALITERA, j'en ai publié un troisième en 1940.

Sur 2.203 examens anatomo-pathologiques demandés, l'Institut Pasteur de Tananarive, de janvier 1931 à décembre 1948, a fait le diagnostic histologique de *1.083 tumeurs*, dont 497 bénignes et 586 malignes, prélevées sur 330 Européens, 493 Hova, 231 Malgaches appartenant aux autres races de l'Ile et 29 étrangers non Européens (Asiatiques et Africains).

Après les tumeurs des organes génito-urinaires, sur la fréquence desquelles (35 o/o) nous avons déjà eu l'occasion d'attirer l'attention, en 1939 et en 1941, et tout récemment dans un travail en cours de publication (« Sur 952 tumeurs examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive de 1938 à 1948 » ; in *Archives de l'Institut Pasteur de Tananarive*, année 1948), les tumeurs du sein forment le groupe le plus nombreux.

Nous en avons examiné 110, — dont 5 n'intéressaient que les deux étages superficiels de la peau et du tissu conjonctif souscutané (un *épithélioma malpighien mixte* de la peau du sein

(*) Séance du 6 juillet 1949.

droit chez une femme vakinankaratra de 60 ans ; — un *kyste épidermoïde simple* du sein gauche chez une femme européenne (Française) ; — un *fibrosarcome fusocellulaire* du sein gauche chez une femme hova de 18 ans ; — un énorme *fibrosarcome fusocellulaire* de 5 kg. chez une femme betsimisaraka de 43 ans ; — et un *adénosarcome* (fibrosarcome avec adénome) du quadrant supéro-interne du sein gauche, chez une Européenne (Française) de 45 ans.

Les 105 autres intéressaient la glande mammaire proprement dite, et se répartissaient comme suit :

	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes	Total
Européens.	32	18	50
Hova	10	28	38
Autres Malgaches . .	2	14	16
Autres races	0	1 (Hindoue)	1
	44	61	105

Tout d'abord, ces chiffres montrent que la fréquence des tumeurs du sein, par rapport à l'ensemble des autres tumeurs, varie d'une race à l'autre :

Chez l'Européen.	32 + 18	sur 330	tumeurs	= 15,15 o/o
Chez le Hova.	10 + 28	» 493	»	= 7,71 »
Chez les autres Malgaches. .	2 + 14	» 321	»	= 6,92 »
Chez les autres races . . .	0 + 1	» 29	»	= 3,45 »

Il n'en est pas moins intéressant de considérer une autre donnée, la proportion des tumeurs bénignes : 44 sur les 105 tumeurs de la glande mammaire (soit 42 o/o), ce qui est parallèle à la proportion constatée chez l'ensemble des tumeurs de toutes catégories (497 sur 1.083, soit 46 o/o). Mais la répartition des tumeurs bénignes du sein est telle que la proportion en varie encore considérablement d'une race à l'autre :

Chez l'Européen	32 sur 50 = 64 o/o
Chez le Hova	10 » 38 = 26,32 »
Chez les autres Malgaches . .	2 » 16 = 12,5 »

Ce qui montre que la fréquence relative des tumeurs du sein chez l'Européen est uniquement due, en réalité, à la grande proportion des *tumeurs bénignes*.

Il n'est, pour s'en convaincre, que de comparer la fréquence des tumeurs malignes du sein :

Chez l'Européen	18 sur 330 = 5,45 o/o
Chez le Hova	28 » 493 = 5,68 »
Chez les autres Malgaches . .	14 » 231 = 6,06 »

(Les différences sont assez faibles, exprimées par des décimales ; de « plus grands nombres » ne pourraient que les réduire ; rappelons que SMITH et ELMS, en Nigéria, ont trouvé à peu près le même chiffre : 5,8 o/o ; celui de B. JOYEUX, en Indochine, est un peu plus élevé : 6,8).

En 1940, lors d'une séance de la Société des Sciences Médicales de Madagascar, nous avons eu l'occasion d'attirer l'attention sur l'intérêt des tumeurs du sein *chez l'homme*. Sur les 105 cas de la présente note, nous en avons dénombré 10, ce qui représente 0,92 o/o de l'ensemble des 1.083 tumeurs.

Ce dernier chiffre est à retenir, car il montre que l'appréciation à laquelle nous sommes parvenu est assez comparable à celle de VON TORÖK et WITTEL SCHÖFFER et de R. WILLIAMS (0,8 o/o).

Ces tumeurs du sein que nous avons distinguées chez l'homme se répartissent comme suit :

	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes	Total
Européens	3	1	4
Hova.	1	1	2
Autres Malgaches (Sakalava, Tanala, Betsileo, Betsimisaraka)	1	3	4
	5	5	10

Ainsi, les tumeurs bénignes du sein sont plus fréquentes également chez l'homme européen que chez le Malgache de même sexe.

La variation de la fréquence des tumeurs du sein suivant la race nous amène à les étudier séparément chez l'Européen, le Hova et les Malgaches appartenant aux autres races de l'Ile.

Les tumeurs du sein chez l'Européen.

Nous en avons dénombré 50, se répartissant comme suit :

a) *32 tumeurs bénignes* (dont 3 chez l'homme) :

1 mamelle surnuméraire, chez une fille de 6 ans ;

1 adénome sébacé, chez un ecclésiastique de 70 ans ;

4 mastites chroniques sclérokystiques (âge moyen : 42 ans 1/2) ;

14 fibroadénomes péricanaliculaires (âge moyen : 32 ans ; un cas chez une religieuse) ;

7 cystoadénome (âge moyen : 38 ans ; un cas chez une religieuse ; un cas chez une femme anglaise célibataire de 40 ans, qui dans la suite fit une récidive) ;

5 adénomes glandulaires (hypermastie ; 3 femmes dont une religieuse, âge inconnu ; deux cas chez l'homme : un Français de 50 ans et un Allemand de 22 ans qui présentait un syndrome de gynécomastie douloureuse).

b) *18 tumeurs malignes* (dont 1 chez l'homme) :

8 épithéliomas « glandulaires », avec formations acineuses, dendritiques ou « en rosette » ; 1 homme (Français) de 52 ans ; 7 femmes dont une religieuse catholique française, une missionnaire protestante, norvégienne non mariée et une jeune mauricienne célibataire ;

2 épithéliomas alvéolaires, dont un chez une Française de 42 ans ;

8 épithéliomas atypiques infiltrés (âge moyen : 45 ans).

Les tumeurs du sein chez le Hova.

38 cas se répartissent comme suit :

a) *10 tumeurs bénignes* (dont une chez l'homme) :

3 mastites chroniques sclérokystiques : 1 homme de 46 ans ; 1 femme de 36 ans (avec notamment formations idrosadénoïdes) ; 1 femme de 50 ans dans les antécédents locaux de laquelle on signale un abcès ;

3 fibroadénomes péricanaliculaires : une religieuse et deux jeunes personnes de 15 et de 18 ans ;

3 cystoadénomes dendritiques (âge moyen 31 ans) ;

1 adénome glandulaire (hypermastie simple) chez une jeune personne de 17 ans.

b) *28 tumeurs malignes* (dont 1 cas chez l'homme) :

7 épithéliomas glandulaires, avec formations acineuses ou dendritiques (âge moyen : 56 ans 1/2, récidive chez une femme de 57 ans) ;

11 épithéliomas alvéolaires (âge moyen : 55 ans 1/2) (« mastite carcinomateuse » chez une jeune femme de 20 ans ; 7 femmes âgées de 52 ans à 80 ans) ;

10 épithéliomas atypiques infiltrés, tous à gauche, sauf un cas chez un homme de 42 ans (datant de 2 ans, et ulcéré depuis 1 an) ; 9 femmes dont l'âge moyen était de 47 ans ; atteinte de l'autre sein 1 mois après l'opération chez une femme de 33 ans ; début datant de 2 ans 1/2 chez une femme de 33 ans et datant de 3 ans chez une autre de 48 ans.

Les tumeurs du sein chez les autres Malgaches.

16 cas (6 Sakalava, 5 Betsileo, 3 Betsimisaraka, 1 Tanala et 1 Bara) se répartissant comme suit :

a) *2 tumeurs bénignes* (2 Sakalava, dont 1 homme) :

1 adénome glandulaire chez une femme ; et 1 fibroadénome péricanaliculaire associé à 1 dysembriome chez un homme de 45 ans ;

b) 14 tumeurs malignes (dont 3 chez l'homme) :

5 épithéliomas glandulaires (2 cas chez l'homme : un Tanala de 45 ans et un Betsileo de 55 ans ; 3 femmes : une Betsimisaraka de 40 ans (début : 18 mois) et deux Betsileo de 40 et de 60 ans) ;

4 épithéliomas alvéolaires (1 cas chez l'homme : un Betsimisaraka de 60 ans ; 3 femmes : une Betsimisaraka de 46 ans et deux Sakalava, dont une de 52 ans) ;

5 épithéliomas atypiques infiltrés (chez 2 Betsileo, 2 Sakalava et 1 Bara ; âge moyen : 56 ans ; début remontant à 4 ans chez une femme Sakalava de 60 ans).

Tumeur du sein chez une Hindoue.

Il s'agissait d'une femme de 40 ans qui présentait un épithélioma atypique infiltré du sein gauche, associé à un adénome papillaire idrosadénoïde du sein droit.

Les formes histologiques les plus fréquentes

Elles paraissent varier suivant la race.

Chez l'Européen, les tumeurs bénignes comprennent 44 o/o de fibroadénomes péricanaliculaires et 22 o/o de cystoadénomes ; tandis que 55 o/o des tumeurs malignes sont constituées par des épithéliomas atypiques infiltrés.

Chez le Hova, les tumeurs bénignes comprennent 30 o/o de fibroadénomes, 30 o/o de cystoadénomes et 30 o/o de mastites chroniques ; tandis que les tumeurs malignes comprennent 39 o/o d'épithéliomas alvéolaires et 36 o/o d'épithéliomas atypiques infiltrés.

Bien que le nombre des cas soit trop peu élevé pour conclure *chez les autres races*, il est intéressant de noter que 64 o/o des tumeurs malignes sont chez eux constituées par des épithéliomas alvéolaires ou des épithéliomas atypiques infiltrés.

Par ailleurs, l'importance de ces formes histologiques nous paraît relative, malgré l'intérêt pronostique que de plus en plus on tend à leur attribuer (G. Gricouroff, 1949). En effet, non seulement au niveau des différents fragments prélevés en différents points d'une même tumeur, mais même sur la coupe d'un même fragment, nous avons vu souvent toutes les *transitions* de la mastite chronique au cystoadénome et même quelquefois au fibroadénome (qui généralement ne semble pas se développer sur une inflammation chronique), ou allant de l'adénome à l'épithélioma et de l'épithélioma glandulaire typique à l'épithélioma atypique infiltré, en passant par l'épithélioma alvéolaire. De là vient l'explication de certaines *récidives :* épithélioma faisant son apparition 2 ou 3 ans après « l'exérèse large » d'un « adénome »...

En réalité, nous n'avons diagnostiqué histologiquement que *quatre récidives*, apparues 2 ou 3 ans après la première opération : chez une Anglaise de 38 ans (opérée d'un « cystoadénome »), chez deux autres femmes européennes de 60 ans (épithélioma glandulaire), et chez une femme hova de 57 ans (épithélioma glandulaire).

Quelques données cliniques

Les renseignements cliniques qui nous parviennent sont généralement très insuffisants.

En ce qui concerne les *formes cliniques*, rappelons le cas de la femme hova de 33 ans chez laquelle l'autre sein fut atteint d'épithélioma atypique infiltré 1 mois après l'opération du premier ; le cas de la femme hindoue qui avait un épithélioma atypique infiltré à gauche et un adénome papillaire idrosadénoïde à

droite ; enfin le cas de mastite carcinomateuse chez la jeune femme hova de 20 ans (épithélioma alvéolaire).

Le *début* est variable : généralement récent chez l'Européenne, il remonte chez la Malgache à 18 mois, 2 ans, 2 ans 1/2, 3 ans et même 4 ans. L'Européenne se fait opérer dès l'apparition des premiers symptômes inquiétants ; tandis que la Malgache, par ignorance, négligence ou pusillanimité, ne se décide à consulter le médecin qu'au dernier moment, souvent à l'apparition de l'ulcération ou de l'hémorragie. Quand on pense que l'exérèse n'a intéressé qu'une tumeur bénigne dans 64 o/o des cas chez l'Européen, et que cette proportion des tumeurs bénignes s'abaisse à 26,32 o/o chez le Hova et seulement à 12,5 o/o chez les Malgaches appartenant aux races *côtières*, il est permis de se demander si la proportion relativement élevée des tumeurs malignes chez les Malgaches ne provient pas justement de ce trop long laps de temps entre l'apparition des premiers symptômes et la décision thérapeutique... Il n'y a pas là, nous semble-t-il, qu'une relation de coïncidence. Et ce que nous avons dit des formes de transition vient à l'appui de cette hypothèse.

« Quid » de quelques facteurs étiologiques ?

Le seul antécédent local qui nous ait été signalé, — les renseignements cliniques qui nous parviennent étant, avons-nous dit, généralement incomplets, — est celui de cette femme hova de 50 ans présentant une mastite chronique sclérokystique, et qui avait eu un abcès du sein.

La *nature dysembryoplasique* de la tumeur n'a été constatée que trois fois : — dans un cas de kyste épidermoïde du sein gauche chez une femme européenne (Française), — dans un cas de mamelle surnuméraire chez une fille européenne (Française) de 6 ans, — et dans un cas de fibroadénome péricanaliculaire chez un homme sakalava de 45 ans.

Il nous paraît intéressant de signaler la fréquence relative des tumeurs du sein chez les *religieux*. Chez les Européens, sur 32 adénomes un a été prélevé sur un ecclésiastique, trois sur des religieuses ; et sur 18 épithéliomas, un a été prélevé sur une religieuse française et un chez une missionnaire protestante norvégienne, non mariée, âgée de 60 ans (récidive). Chez les Hova, sur 10 tumeurs bénignes, une a été prélevée sur une religieuse. Comme le léiomyome utérin et certaines tumeurs de la prostate, la tumeur du sein est-elle aussi la rançon du célibat et de la non-maternité ? Les tumeurs bénignes du sein paraissant se développer

généralement pendant l'âge de la grande activité des glandes génitales, les épithéliomas vers l'âge de la ménopause, il est permis de supposer que certains *facteurs hormonaux* doivent jouer un rôle dans leur genèse. Ce qui ne manquerait pas d'élargir le sens de la théorie inflammatoire des tumeurs du sein.

L'Age

Dans un travail antérieur sur « l'âge du cancer chez le Malgache » (1941), confirmé par une publication toute récente (1949), nous avons dit que cet âge paraissait « plus élevé chez l'Européen que chez le Hova et plus élevé chez le Hova que chez les autres Malgaches ». La présente étude aboutit à des constatations différentes, sollicitant une interprétation assez nuancée. Le tableau suivant montre comment les 63 cas où l'âge nous était connu chez la femme se répartissent selon la race et la nature bénigne ou maligne de la tumeur.

Tableau

Fréquence des tumeurs du sein, chez la femme, suivant l'âge et la race.

Age	Tumeurs benignes			Tumeurs malignes		
	Européennes	Hova	Autres Malgaches	Européennes	Hova	Autres Malgaches
Au-dessous de 20 ans	1	4	—	—	1	—
De 21 à 30 ans	1	1	—	1	—	—
De 31 à 40 ans	7	1	—	2	4	2
De 41 à 50 ans	4	1	—	3	4	3
De 51 à 60 ans	—	1	—	4	6	3
De 61 à 70 ans	—	—	—	—	5	1
Au-dessus de 71 ans	—	—	—	—	3	—
Moyenne	37 ans	29 ans	—	48 ans 1/2	53 ans 1/2	51 ans 1/2

D'après ce tableau, l'âge des tumeurs bénignes est plus élevé chez l'Européenne que chez la femme hova ; tandis que celui des tumeurs malignes est moins élevé chez l'Européenne que chez les femmes malgaches. En réalité, il ne s'agit là que de l'âge où les malades se font opérer ; aussi importe-t-il de tenir compte ici des considérations que nous avons émises à propos du début de l'affection. *Chez l'homme*, l'âge est à peu près le même pour l'Européen que pour le Malgache (45 à 47 ans pour les tumeurs bénignes, 52-53 ans pour les tumeurs malignes).

Conclusions

Rarement observées il y a 50 ans, les tumeurs du sein, — maintenant qu'on en opère dans les principaux centres médicaux de l'Ile, — forment à Madagascar un groupe dont la fréquence (8,40 o/o), uniquement dépassée par celle des tumeurs des organes génito-urinaires (35 o/o), vient avant celle des tumeurs du tube digestif (8 o/o).

Elles constituent : 15,15 o/o des tumeurs observées chez l'Européen, 7,71 o/o de celles observées chez le Hova et 6,92 o/o de celles observées chez les Malgaches des races côtières. Ces chiffres intéressent à la fois les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes qu'on a volontairement rangées dans le même groupe ; parce que : cliniquement une certaine prudence commande de ne faire *a priori* aucune distinction entre elles, histologiquement toutes les formes de transition existent entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.

Sur les 105 tumeurs de la glande mammaire proprement dite que nous avons observées, 44 étaient bénignes, — soit 42 o/o, — ce qui est parallèle à la proportion constatée chez l'ensemble des tumeurs de toutes catégories (497 sur 1.083, soit 46 o/o). Mais il importe de souligner que cette *proportion des tumeurs bénignes du sein varie d'une race à l'autre* : 64 o/o chez l'Européen, 26,32 o/o chez le Hova, 12,5 o/o chez les Malgaches des races côtières. En somme, les tumeurs bénignes sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs malignes chez les Européennes qui se font opérer tôt, tandis que les tumeurs malignes constituent la grande majorité chez les Malgaches qui se font opérer tard.

Ceci pourrait expliquer pourquoi *l'âge* des tumeurs malignes du sein paraît plus élevé chez les Malgaches (52-53 ans) que chez l'Européenne (48 ans et demi), alors que l'âge des tumeurs bénignes est plus élevé chez l'Européenne (37 ans) que chez la femme malgache (29 ans). Et peut-être aussi pourquoi les *formes alvéolaires et atypiques infiltrées* représentent 55 o/o des épithéliomas chez l'Européenne et 65 à 75 o/o chez les femmes malgaches, ce qui assombrit davantage le pronostic chez ces dernières. Quoi qu'il en soit, l'âge des tumeurs bénignes est généralement celui du maximum de l'activité génitale, et l'âge des tumeurs malignes généralement celui de la ménopause, aussi bien chez l'Européenne que chez les Malgaches. La fréquence relative des tumeurs du sein chez les religieuses et les femmes non mariées nous amène à nous demander si ces tumeurs ne sont pas, elles aussi, « la rançon de la non-maternité »... Il serait intéressant de rechercher les

rapports entre les tumeurs du sein et la fréquence des grossesses. En tout cas, les sécrétions endocrines doivent jouer un rôle parmi les facteurs étiologiques des tumeurs du sein, au moins chez la femme.

Chez l'homme, il n'en a été observé que 10 cas sur 105, soit 0,92 o/o, pourcentage voisin, à la première décimale près, de celui constaté en Europe (0,8 o/o). Les tumeurs bénignes étaient plus nombreuses que les malignes chez l'Européen, aussi nombreuses que les malignes chez le Hova, et moins nombreuses chez les autres Malgaches. L'âge était à peu près le même chez l'Européen que chez les Malgaches : 45 à 47 ans pour les tumeurs bénignes, 52 ou 53 ans pour les tumeurs malignes.

(*Institut Pasteur de Tananarive*).

Bibliographie

Bablet (J.). — Le cancer et la lutte anticancéreuse en Indochine (in : *Les grandes endémies tropicales* (sixième année, p. 1 et suiv.) ; un vol. de 128 p. in-8° raisin ; Vigot, édit., Paris, 1934.

Bablet (J.). — Le cancer en Indochine et dans quelques colonies françaises d'Afrique. *Bull. de l'Office intern. d'hyg. publ.*, 1939, XXXI, pp. 1427-1432.

Fontoynont (M.). — Enorme cancer encéphaloïde du sein. *Bull. de la Soc. des Sc. médic. de Madagascar*, 1916, XI (12 oct. 1916), pp. 43-44.

Gricouroff (G.), Fautrel (M.), Faverge (J. M.) et Arzur (Mlle J.). — Précisions statistiques sur le rôle de l'histologie dans le pronostic post-opératoire du cancer du sein. *Presse Médicale*, 1949, n° 8 (2 février 1949), pp. 118-120.

Joyeux (B.). — Etude statistique du cancer en Indochine. *Far eastern Ass. of Trop. Medi.* (C. R. du 10e Congrès de Méd. Trop. à Hanoï, déc. 1938), 1938.

Le Roy des Barres (A.). — Le cancer au Tonkin. *Rev. de méd. et d'hyg. trop.*, 1924, XVI, p. 5.

Le Roy des Barres (A.). — Etat de l'étude et du traitement du cancer au Tonkin. Le centre anticancéreux de Hanoï. *Bull. Acad. méd.*, 1933, CIX (24 janv. 1933), pp. 99-101.

Montpellier (J. M.) et Montpellier (Mlle J.). — *Le cancer en France d'Outre-Mer*, 1947, un vol. grand in-16 de 392 p., bibliogr. (cf. pp. 296-303). Librairie Ferraris, Alger.

Moustardier (G.). — A propos de deux cas de cancer du sein chez l'homme, observés chez des indigènes à Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937, XXX, pp. 884-889.

a) Radaody-Ralarosy (P.). — L'âge du cancer chez le Malgache. *Bull. (S. M. C.) médic. malgache*, 1941, XVII, pp. 70-73.

b) Radaody-Ralarosy (P.). — Sur un cas d'épithélioma du sein chez un Malgache. *Bull. (S. M. C.) médic. malgache*, Tananarive, 1941, XVII, pp. 93-96.

RADAODY-RALAROSY (P.) — Sur 952 tumeurs examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive de 1938 à 1948. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tananarive* (sous presse). Imprimerie Officielle, Tananarive, 1949.

SMITH et ELMS. — 500 cas de tumeurs malignes chez les indigènes de Nigeria. *Ann. de méd. et de pharm. coloniales*, 1935, XXXIII, pp. 478-484.

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 3 MAI 1949

M. POISSON. — *Historique de la Société des Sciences Médicales de Madagascar.*

M. NEEL. — *Bilan d'une deuxième année de recherche sur les Salmonelloses.*

Un rapport d'ensemble groupera les résultats obtenus sur plusieurs années de recherches.

M. RADAODY RALAROSY. — *Sur 110 tumeurs du sein examinées à l'Institut Pasteur.*

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 4e TRIMESTRE, No D'ORDRE 904, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS.
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31 0566). LAVAL No 2042 — 10-1949.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

NÉCROLOGIE

L. MORENAS
(† 1949)

M. A. SICÉ. — La vie poursuit inexorablement sa marche : le laps de temps, qui marque les vacances de notre Société, est jalonné par la disparition inattendue de trois de nos Membres.

LÉON MORENAS était membre titulaire honoraire de la Société de Pathologie exotique. Il le devait à ses travaux de Parasitologie systématique, expérimentale, clinique, ainsi qu'à ses études de Pathologie parmi lesquelles, infections et affections tropicales s'étaient arrogé une place importante. A dire vrai, notre collègue avait fait de fréquentes incursions dans la région marécageuse des Dombes, il en rapportait toujours de nouveaux éléments de travail.

C'est ainsi qu'il y conduisit une enquête épidémiologique, à propos d'un cas de paludisme présenté par un sujet qui, après un séjour de 2 mois en Algérie, dans une région très impaludée où il n'avait souffert d'aucun accident même léger, fut atteint brusquement, 10 mois après son retour en France, d'un violent accès, à forme pseudo-typhique, au cours duquel fut identifié le *P. vivax*. Or ce malade avait vécu, depuis son retour, dans une localité voisine des Dombes. L'enquête montra qu'elle n'était pas impaludée, que le paludisme avait disparu de cette zone et qu'il fallait se résoudre à l'hypothèse d'une incubation anormalement prolongée de l'infection.

Dans la région lyonnaise, la fréquence et l'importance des protozooses intestinales lui permirent de reconnaître plus de 4 0/0 de malades souffrant d'un syndrome dysentérique provoqué par *Entamœba histolytica*. L'examen parasitologique des exsudats d'une vaste ulcération cutanée péri-anale évoluant, depuis 6 ans, chez un sujet accusant des troubles intestinaux intermittents, lui révélait la présence d'un grand nombre d'amibes très mobiles. Il attirait également l'attention sur la propagation de la lambliose, avec son syndrome intestinal d'une part, ses manifestations biliaires d'autre part, provoqués et entretenus par la présence de *Giardia intestinalis*.

Ses observations sur le rôle pathogène des helminthiases l'amenèrent à déceler les réactions de l'organisme des parasités, vis-à-vis des helminthes et de leurs toxines. Il décrivit en conséquence l'anaphylaxie vermineuse en elle-même, ses manifestations cliniques exprimées par ses troubles respiratoires, cutanés, ses répercussions sur la sphère nerveuse avec ses diverses étapes, de la méningite vermineuse aux convulsions épileptiformes, exceptionnelles d'ailleurs. Il fit à cette occasion un intéressant exposé d'une auto-observation d'anaphylaxie aux toxines ascaridiennes. Examinant les selles de débâcles pseudo-dysentériques, si fréquentes dans l'Helminthiase, il mit en lumière l'opposition apparente entre l'élimination chronique des cristaux de Charcot-Leyden et celle essentiellement paroxystique de cellules éosinophiles. Autant de témoignages objectifs corroborant à ses yeux la réalité de l'anaphylaxie vermineuse.

Elargissant son champ d'observation, il étudiait les rapports entre l'infestation parasitaire de l'intestin et la tuberculose, prêtant aux seuls parasites, susceptibles de léser la tunique intestinale, une influence directe ou indirecte sur le développement ultérieur d'une tuberculose.

Les événements de la guerre 1914-1918 lui procuraient l'occasion fortuite d'observer et de suivre l'évolution de la tuberculose pleuro-pulmonaire chez les tirailleurs sénégalais. De ses études clinique, radiologique, bactériologique, anatomo-pathologique, il concluait à la prédominance de cinq formes cliniques, en insistant sur les difficultés d'un diagnostic bactériologique et sur les indications précieuses d'une cuti-réaction, presque toujours positive tandis qu'elle est négative chez les autres Noirs.

Bien d'autres travaux de pathologie générale et clinique distinguent la carrière scientifique de Léon Morenas. Nanti des certificats d'études supérieures de zoologie générale et de botanique générale, reconnu apte aux fonctions d'agrégé, il était professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon et membre du Conseil

supérieur d'Hygiène, ainsi que de plusieurs Sociétés savantes. Sa mort prématurée ampute notre Société d'un de ses membres dont l'activité était féconde.

J'ai la conviction de traduire vos sentiments en adressant à la famille de notre collègue l'expression de nos bien vives condoléances.

E. FOURNEAU
(✝ 1949)

M. J. Tréfouël. — C'est un pieux devoir pour moi d'évoquer ici le souvenir de celui qui vient de quitter pour toujours ceux qui l'aimaient et lui devaient tant.

Ernest Fourneau fut pour moi un guide admirable dans bien des domaines et un Maître irremplaçable dans cette branche particulière de la Chimie Organique qu'est la Chimiothérapie ; aussi, ma reconnaissance et mon admiration pour lui sont-elles infinies. Ces sentiments, tous ses élèves et ses collaborateurs les partagent car il n'est pas exagéré de dire qu'après Ehrlich, en Allemagne, Nicolle et Mesnil, en France, c'est Ernest Fourneau que l'on doit considérer comme le promoteur de cette science si jeune et qui a déjà, cependant, tant aidé la médecine.

Je ne pense pas qu'il y ait beaucoup de savants dont les travaux aient davantage alimenté les Séances de la Pathologie Exotique, qu'Ernest Fourneau. Depuis 1922, c'est par dizaine qu'ont paru chaque année des articles dans le *Bulletin*, sur chacun des sujets travaillés au Laboratoire de Chimie Thérapeutique. Ce fut, tout d'abord, l'action des arsenicaux sur trypanosomes et tréponèmes, en particulier les résultats donnés par l'acide *m*-amino-*p*-oxyphényl arsinique, ou 189 F, et son dérivé acétylé, le 190 F ou Stovarsol, dans la syphilis nerveuse, le pian, diverses spirochétoses, puis dans les distosomiases, l'ulcère phagédénique, la fièvre bilieuse hémoglobinurique de nature paludéenne et certaines formes de paludisme (Quinio-Stovarsol), la blastocystose et d'autres parasitoses intestinales ; cette action étant bientôt surclassée par celle d'un isomère du Stovarsol, l'acide *p*-acétylamino-*o*-oxyphénylarsinique, 190 Fou Orsanine. L'Orsanine, dans un tout autre domaine, put rendre bien des services aux médecins d'Outre-mer qui, avant l'apparition des diamidines, ne s'adressaient plus guère, pour lutter contre la maladie du sommeil, à la première période, qu'à l'Orsanine et au Moranyl. Le Moranyl est le 309-Fourneau ou 205-Bayer, qui serait resté le fief de l'Allemagne si le laboratoire d'Ernest Fourneau n'en avait publié la formule dès qu'il l'eut retrouvée. Les actions curative et préventive du 309 F dans diverses formes de trypanosomia-

ses humaines et animales, son rôle dans la lutte contre l'arsénorésistance, le laissent encore, après tant d'années, en bonne place dans l'arsenal thérapeutique. Puis ce fut la contribution à l'étude des antipaludiques de synthèse qui permit d'établir certaines règles entre constitution chimique et activité thérapeutique : l'actuelle Pentaquine américaine est une très proche parente du 710 F ou Rhodoquine. Depuis 1936 les Sulfamides ont suscité une grande diversité de travaux; enfin, à l'heure actuelle, c'est l'activité des Sulfones, dans la lèpre, qui est à l'ordre du jour.

A ce propos, j'aimerais citer un passage d'une conférence faite par Ernest Fourneau en 1923 à la Société de Chimie Industrielle. Ces lignes dénotent un extraordinaire don de double vue si l'on considère qu'en 1923 la Chimiothérapie en était a ses débuts en matière de maladies à protozoaires et se débattait dans les ténèbres au sujet des maladies bactériennes. Ainsi s'exprimait Ernest Fourneau :

« Certains indices nous font espérer que l'époque au seuil de laquelle nous nous trouvons verra la guérison, par des médicaments chimiques ou des produits microbiens, de trois ou quatre maladies redoutables : syphilis, trypanosomiases, lèpre, tuberculose. »

N'est-il pas remarquable d'enregistrer, vingt-cinq années plus tard, les résultats donnés sur ces quatre maladies par les Antibiotiques (Pénicilline et Streptomycine), d'une part, et les produits chimiques de synthèse, d'autre part?

L'intelligence et le sens divinatoire d'Ernest Fourneau étaient prodigieux.

C'est lui qui comprit, dès le début de ce siècle, l'effort que la France devait donner en matière de produits pharmaceutiques si nous ne voulions pas voir notre pays écrasé par l'Allemagne et l'Amérique. C'est à son initiative, comme à celle du docteur Roux alors Directeur de l'Institut Pasteur, que nous devons la création, dès 1911, du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.

Jusqu'en 1946 Ernest Fourneau resta l'âme de ce Laboratoire qui conservera son souvenir comme le meilleur viatique et le plus puissant stimulant de travail.

Il est un autre sentiment gravé au cœur de ses élèves et de ses amis d'une manière indélébile : c'est l'affection qu'a toujours suscitée, chez tous ceux qui l'approchaient, cet être plein de sensibilité cachée et riche de dons multiples.

C'est avec une émotion bien vive que nous assurons les siens de notre peine profonde mais aussi de notre fidélité indestructible à sa mémoire.

G.-J. STEFANOPOULO
(1893-1949)

M. A. Sicé. — La fin tragique de notre collègue Stefanopoulo enlève à la Société de Pathologie exotique l'un de ses membres titulaires honoraires les plus assidus à ses séances. Né à Patras le 16 octobre 1893, Georges-Jean Stefanopoulo, après de brillantes études médicales qui l'avaient conduit au Doctorat de la Faculté de Médecine d'Athènes, arrivait en 1919 à l'Institut Pasteur, en qualité de travailleur libre. Entre temps, il avait tenu à l'hôpital hellénique d'Alexandrie les fonctions de Chef de laboratoire.

Auguste Petit l'accueille dans son service. A cette époque les recherches de Petit sur la spirochétose ictérohémorragique marquent l'une des activités principales de son laboratoire; aussi les travaux de Stefanopoulo seront-ils consacrés aux Spirochétidés pendant plusieurs années. Cependant, la thèse qu'il soutient devant la Faculté de Médecine de Paris, pour l'obtention du Diplôme Universitaire, a pour sujet la Sérothérapie antipoliomyélitique.

En 1928, il est licencié ès Sciences Naturelles et commence en collaboration avec A. Petit une longue suite de travaux sur le virus de la fièvre jaune. La diversité de ses recherches le conduit à revoir et à contrôler avec précision les caractères, les propriétés, la conservation du virus, à étudier la réceptivité des singes observant les infections expérimentales inapparentes chez certains singes réceptifs, à mesurer le pouvoir préventif et curatif du sérum antiamarilique en même temps que l'application de la sérothérapie au traitement de l'infection. Grâce aux attaches qu'il avait conservées en Grèce, il eut la possibilité d'approfondir les causes des réveils épidémiques de la dengue qui s'y manifestaient et, par surcroît, de confronter les deux virus.

En 1931-1932, il est chargé d'établir en Afrique Occidentale Française la carte de distribution du typhus amaril. Par la recherche du test de séro-protection contre la fièvre jaune, il parvient à déceler la large diffusion de l'infection et le rôle important que jouent les enfants dans l'épidémiologie de la maladie. Il rapporte en outre des notes intéressantes sur le dioundé dans la région du Macina. En 1935-1936, une mission analogue lui est confiée en Afrique Equatoriale Française, elle sera aussi riche en acquisitions; à la faveur de ses déplacements, il rencontre des cas de fièvre rouge congolaise tandis que dans le sang prélevé aux Africains il lui sera donné de déceler la présence d'anticorps contre la fièvre de la vallée du Rift. Enfin, il enquête sur l'existence de la spirochétose ictérohémorragique, en A. E. F.

STEFANOPOULO, après être resté longtemps attaché à la pratique de la séro-vaccination, avait accepté d'utiliser le virus de culture seul, sans immun-sérum, dans la vaccination contre la fièvre jaune. L'expérience allait lui montrer qu'il était possible d'inoculer le vaccin sans recours à la séro-protection. L'importance de ses travaux avait déterminé sa nomination de Chef de service de la fièvre jaune à l'Institut Pasteur.

Parmi les autres chapitres de médecine tropicale qui retinrent son attention, je me bornerai à citer : les filarioses, l'amibiase intestinale, le paludisme, la trypanosomiase.

Notre regretté collègue était membre de plusieurs autres Sociétés. Il était Lauréat de l'Académie des Sciences, de l'Académie de Médecine, de l'Académie d'Athènes. Il avait reçu la Croix de Chevalier de la Légion d'Honneur, il était en outre titulaire de nombreuses distinctions honorifiques.

Le 19 septembre, l'avion à bord duquel il avait pris passage s'écrasait et flambait en atterrissant à Pointe-Noire. Et c'est le terme par trop prématuré mis à une utile existence : nous ne rencontrerons plus à nos séances ce collègue aussi aimable qu'averti.

Interprète des sympathies de notre Société, j'exprime en votre nom à Mme STEFANOPOULO et à ses enfants, à sa famille, nos sentiments de profonde tristesse.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

RÉSUMÉ RELATIF A UN ÉCHANGE DE VUE SUR LES PHENOMÈNES D'IMMUNITÉ DANS LA LÈPRE

M. TISSEUIL commentant une communication de M. R. CHAUSSINAND : « l'infection murine à bacilles de STEFANSKY n'est pas une lèpre » (*Bull. Acad. Méd.*, 1948, p. 487) considère que la réaction de MITSUDA n'est pas un phénomène de KOCH. Il expose sa conception de l'allergie et de l'anergie dans la lèpre.

M. CHAUSSINAND fait connaître qu'il distingue la réaction de MITSUDA et le phénomène de KOCH. Il considère que les bacilles de HANSEN et de STEFANSKY sont des agents pathogènes de nature différente. Il ne partage pas la conception d'allergie et de l'anergie dans la lèpre exposée par M. TISSEUIL.

M. TISSEUIL distingue ainsi la réaction de MITSUDA positive du phénomène de KOCH : le phénomène de KOCH est une lésion de nécrose ; la réaction de MITSUDA traduit une inflammation nodulaire consécutive à une infection microbienne. Il pense que les caractères communs du bacille de STEFANSKY et du bacille de HANSEN permettent de considérer que la maladie du rat à bacille de STEFANSKY n'est pas une paratuberculose mais une lèpre.

Mme DELANOE fait connaître qu'elle a tenté d'utiliser en 1929, la vaccination par le B. C. G. dans le traitement de la lèpre.

M. CHAUSSINAND rappelle que PONS et CHASTEL en 1926, JOUENNE et GUILLET en 1927, REMLINGER et BAILLY en 1928 avaient déjà entrepris des essais de traitement de la lèpre par le B. C. G. sans obtenir d'ailleurs de résultats concluants. R. CHAUSSINAND, dans la communication qu'il a présentée au 1er Congrès International du B. C. G., tenu à Paris en 1948 envisage la prémunition anti-lépreuse par la vaccination au B. C. G. et non le traitement de la lèpre par le B. C. G.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

PIERI (J.) et PANZANI (R.). — Manuel d'hydro-climatologie clinique et thérapeutique, Leconte, Marseille, 1949 (*Présenté par* R. DESCHIENS).

PRÉSENTATION

A PROPOS DE *PLASMODIUM BERGHEI* VINCKE ET LIPE, 1948

Par H. GALLIARD (*)

Ayant reçu du professeur DUBOIS d'Anvers la souche de *Plasmodium Berghei* conservée sur souris, nous en profitons pour présenter aux membres de la Société quelques préparations de ce

(*) Séance du 12 octobre 1949.

parasite particulièrement intéressant qu'il nous a été donné de voir, il y a plus d'un an, au Congrès de Washington.

On se souvient dans quelles conditions VINCKE et LIPS découvrirent ce parasite. C'est en étudiant, aux environs d'Elizabethville, la biologie d'*Anophele sdureni* que les auteurs observèrent que ce moustique ne s'éloignait pas de son gîte, ne se gorgeait pas de sang humain, et que, pourtant son indice sporozoïtique était très élevé. Ainsi recherchèrent-ils systématiquement l'infection chez les rongeurs. C'est surtout chez deux *Thamnomys* qu'ils trouvèrent des formes indiscutables.

L'inoculation à la souris et au rat peut se faire par voies intrapéritonéale ou sous-cutanée. Chez la souris, l'incubation est en général de 4 jours. Suivant la dose injectée, elle dure 10 jours sans que l'intensité de l'infection en soit diminuée. L'infection conduit fatalement à la mort en 15 jours au maximum.

VINCKE et LIPS ont bien décrit le parasite (*Ann. de la Soc. belge de Med. trop.*, 1948, XXVIII, n° 1, p. 97) qui se présente au début en forme d'anneau, puis devient polymorphe. Ils signalent le polyparasitisme des hématies, l'existence d'un pigment à grains très fins, la présence du parasite dans les hématies nucléées. Ils ont décrit les gamétocytes, mais il est probable que, par passages directs, ils soient devenus très rares.

Ce qui frappe c'est le degré que l'infection peut atteindre (45 o/o des hématies parasitées le 15e jour) ainsi que la multiplicité des formes extraglobulaires, dues à la destruction intense des hématies qui se produit, même quand le parasite est au stade de début (hématies fantômes ou corps en demi-lune). Mais le pigment est difficile à voir dans les parasites du sang périphérique. Il est bien visible au contraire dans les frottis de rate où les rosaces présentent l'amas caractéristique. Les macrephages mélanifères sont nombreux.

Notons aussi la préférence du parasite pour les cellules jeunes, surtout au début, hématies nucléées, hématies polychromatophiles qui, on le sait, atteignent la proportion de 20 o/o en moyenne chez la souris normale, et qui s'hypertrophient considérablement.

Chez le rat, les parasites sont plus volumineux, naturellement, l'infection est moins intense, les formes extraglobulaires, les formes de division sont moins fréquentes. La prédominance de l'infection des cellules jeunes est encore plus marquée. La guérison se produit vers le 20e jour.

Chez les animaux splénectomisés, l'infection et l'anémie atteignent un degré extrême. La souris meurt en 15 jours, en moyenne, après l'inoculation, avec des formes extraglobulaires et des formes de division multiples. Chez le rat, l'aspect de la préparation rappelle celui du sang de souris au point de vue de l'intensité de

l'infection. Le polyparasitisme des hématies nucléées est remarquable. L'évolution est la même que chez la souris et se termine par la mort en 15 à 17 jours.

Au point de vue hématologique chez la souris, nous notons une augmentation du nombre des granulocytes : 35 o/o le 13ᵉ jour, contre 20 o/o chiffre normal.

Le nombre des hématies passe de 9 millions (normal) à 2 millions le 13ᵉ jour.

Il n'y a rien de particulier à signaler dans les coupes d'organes, sinon une accumulation de pigment dans le foie particulièrement. Les capillaires contiennent de nombreuses hématies parasitées.

Faculté de Médecine. Laboratoire de Parasitologie, Paris.

CORRESPONDANCE

R. Rousselot. — *Au sujet de* Spirochæta microti *Rafyi, 1946* (*).

M. Colas-Belcour (1) s'est chargé lui-même, et je l'en remercie, de répondre à M. Delpy (2) au sujet du doute que Mme Duvolon-Rafin et moi-même (3) aurions laissé planer sur l'identité du spirochète de *Tatera indica* Hard.

En ce qui concerne l'identité de l'hôte original de *S. microti* je maintiens, sous ma seule responsabilité étayée par la compétence de notre regretté camarade P. Rode, que le rongeur qu'on m'a présenté en 1946 *comme étant l'hôte chez lequel on avait découvert S. microti* était le hamster *Cricetulus migratorius isabellinus* de Fillipi.

Que le rongeur que l'on me remit en 1946 n'ait pas appartenu à la même espèce que celui chez lequel fut trouvé *S. microti*, en 1941, reste indémontrable faute de pièce collectée.

A mon arrivée en Iran le rongeur qu'on appelait « hamster » était l'ochotone : *Ochotona rufescens* Gray.

Nous conserverons *S. microti* à M. Rafyi, comme nous avons conservé *Leucocytozoon* à M. Danilewsky.

Bibliographie

1. Colas-Belcour (J.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, **42**, 221.
2. Delpy (L.-P.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, **42**, 147.
3. Rousselot (R.) et Duvolon-Rafin (Mme S.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 458.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

COMMUNICATIONS

TRAITEMENT DE LA LEPRE PAR LE DIAMINO-DIPHENYL-SULFONE

Par H. FLOCH et P. DESTOMBES (*)

L'introduction des sulfones dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre par G. H. FAGET en 1941 a profondément modifié le problème, décevant jusque-là, de la thérapeutique antilépreuse.

Depuis 3 ans Promin et Diasone sont utilisés en Guyane française (1-2) dans le traitement non pas des seules formes lépromateuses, mais aussi des formes indifférenciées et tuberculoïdes. Malheureusement ces produits présentent des inconvénients de divers ordres : économique (prix de revient, nécessité de devises étrangères), médical et technique (nécessité, pour la Promin, d'injections intraveineuses journalières), enfin théorique (introduction dans l'organisme de grosses molécules en raison des chaînes latérales greffées sur un noyau commun, chaînes dont l'action antilépreuse n'est pas démontrée). Il résulte de ce dernier fait qu'en une année thérapeutique de 300 jours si l'organisme n'absorbe que 0 kg. 300 de Diasone, on y introduit 1 kg. 500 de Promin ou 1 kg. 800 de Promizole comme de Sulphétrone.

L'action antilépreuse de ces produits pouvait être logiquement attribuée à leur noyau commun, la « sulfone-mère » dont l'activité antibactérienne en général avait été reconnue en 1937 par FOURNEAU, TRÉFOUËL, Mme TRÉFOUËL, NITTI et BOVET (3) et l'action antituberculeuse *in vitro* et *in vivo* par N. RIST en 1939 (4-5).

Nous administrons la sulfone-mère par voie buccale sous forme de comprimés à 20 mg. et par voie intramusculaire en suspension à 5 o/o en eau physiologique et subtosan au dixième (**). La dose thérapeutique moyenne active et non toxique chez l'adulte est de 200 mg. par jour ; chez l'enfant cette dose est de 4 mg. par kilogramme de poids (***) (6).

(*) Séance du 12 octobre 1949.
(**) *Nous tenons à remercier la maison* THÉRAPLIX *qui a aimablement mis à notre disposition le produit (Disulone) nécessaire à notre étude.*
(***) C'est la posologie déjà recommandée par N. RIST en tuberculose.

COCHRANE, dans la lèpre, administre 150 à 200 mg. de sulfone-mère par jour en suspension dans l'huile d'arachide, en injection intramusculaire (7).

Cependant l'activité de la sulfone-mère peut se manifester à des doses plus réduites : 150 mg. par jour sont déjà actifs. D'autre part, des doses supérieures à 200 mg. par jour sont bien tolérées (certains de nos malades supportent 250 mg. en injection et 260 mg. *per os*).

Pendant les 6 premiers mois de notre expérimentation (8), nous avons appliqué un traitement quotidien, les repos thérapeutiques étant fixés au dimanche et à une semaine tous les 2 mois. Nous avons modifié cette posologie pour la voie intramusculaire à la suite des dosages de la sulfone-mère dans le sang et les urines (dosages exécutés avec l'aide du Pharmacien-Commandant DENIEL) : au lieu d'administrer le produit tous les jours à la dose de 200 mg. la plupart de nos malades reçoivent maintenant 400 mg. tous les 2 jours, et même, certains, 600 mg. tous les 3 jours ; les concentrations sanguines se montrent satisfaisantes en sulfone-mère le lendemain de l'injection tandis que le surlendemain elles sont réduites à des traces.

Depuis la fin du mois de novembre 1948, jusqu'en fin septembre 1949, 110 lépreux ont été traités par la sulfone-mère, 87 par la voie buccale (42 formes lépromateuses, 22 formes indifférenciées, 23 formes tuberculoïdes) et 23 par la voie intramusculaire (11 formes lépromateuses, 6 formes indifférenciées, 6 formes tuberculoïdes).

Nous ne tiendrons principalement compte ici que des résultats concernant les lépromateux traités depuis plus de 3 mois, soit 49 malades. C'est en effet chez ces malades que les résultats cliniques, bactériologiques et histologiques sont les plus évidents, à la suite des traitements par les sulfones complexes d'activité déjà reconnue, ces résultats pouvant nous servir de termes de comparaison.

Sur 39 lépromateux traités par voie buccale pendant des périodes allant de 3 à 10 mois, 32 sont actuellement améliorés (82 o/o) ; sur 10 lépromateux traités par voie intramusculaire depuis plus de 3 mois, 9 sont très améliorés (90 o/o) ; au total 41 malades sur 49 (83 o/o) ont bénéficié du traitement, 6 sont restés stationnaires et 2 se sont aggravés.

Les premiers signes d'amélioration portent sur les lésions muqueuses (rhinite en particulier). Au cours du troisième mois de traitement, en général, parfois plus tôt, on assiste à la désinfiltra-

tion des lépromes et, nappes lépromateuses, les lésions s'affaissent, la peau desquame, se ride et au niveau de la lésion, prend une hyperpigmentation brune ou ardoisée suivant la race. Cette fonte des lépromes et des infiltrations est souvent spectaculaire.

L'action sur les névrites est plus irrégulière : elle est pratiquement nulle sur les griffes et les amyotrophies, ce qui était prévisible, mais les troubles trophiques sont au contraire fréquemment améliorés, en particulier les œdèmes et les ulcérations plantaires.

L'état général de nos malades est presque toujours amélioré et leur psychisme est excellent.

Ces résultats statistiques et cliniques sont au moins comparables à ceux obtenus par la Promin, le Diasone, le Promizole et le Sulphétrone dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre. En effet, FAGET (9) à l'aide de la Promin obtena t 25,6 o/o d'améliorations en moins de 6 mois ; le même auteur avec POGGE (10) notait 68,7 o/o d'améliorations avec le Diasone après 3 à 6 mois de traitement ; DAVEY (11) de son côté obtenait 88 o/o d'améliorations (15 malades sur 17) avec le Sulphétrone après des traitements de 5 à 10 mois.

Soulignons cependant que nos améliorations nous ont souvent paru plus précoces que celles que nous avons obtenues avec les sulfones disubstituées puisque les premiers signes se manifestèrent souvent au deuxième mois de traitement et qu'ils étaient très nets dès le troisième et le quatrième mois.

Les améliorations que nous observons semblent d'ailleurs procéder par paliers

Le traitement est en général bien supporté à condition d'y habituer le malade progressivement, en commençant par 80 mg. par jour pour n'atteindre 200 mg. que la cinquième semaine. Certains malades tolèrent parfaitement 260 mg. par jour par voie buccale depuis 3 mois, d'autres 300 mg. par jour en injections intramusculaires pendant 3 semaines.

Les examens de contrôle systématiques habituels (numération globulaire et surveillance des urines notamment) ont été régulièrement pratiqués.

Les incidents observés comme avec les sulfones disubstituées, Promin, Diasone, Promizole et Sulphétrone, furent une anémie légère facilement curable par le protoxalate de fer, quelques troubles gastriques, moins marqués que ceux enregistrés avec le Diasone, et, une fois, des phénomènes urticariens, lors d'un traitement par voie intramusculaire.

Il faut souligner plus particulièrement les réactions léprotiques

survenant en cours de traitement. Bien que nous les considérions comme les témoins de l'activité du médicament, certaines de ces réactions sont parfois sérieuses et peuvent nécessiter une interruption *momentanée* du traitement : 10 malades sur 39 traités par voie buccale ont présenté de ces poussées aiguës (25 o/o) au cours de l'administration de la sulfone-mère. Par contre aucun de nos malades lépromateux (10 seulement) en traitement par voie intramusculaire n'a présenté de réaction léprotique, jusqu'ici (12).

La sulfone-mère provoque dans les tissus lépromateux des modifications bactériologiques et histologiques du même ordre que celles qui sont obtenues par les sulfones disubstituées. Les bacilles diminuent progressivement de nombre dans la peau et les muqueuses et se transforment d'abord en bacilles granuleux puis en granulations acido-résistantes isolées.

L'histologie des lésions lépromateuses traitées par la sulfone-mère se ramène au type de la « lésion lépromateuse en régression » de Rath de Souza et Alayon. Soulignons que la formation de gigantocytes s'observe assez souvent dans ces lésions. Dans leur cytoplasme on constate quelquefois la présence des « corps astéroïdes » de Villanova.

La sulfone-mère nous a donné des résultats thérapeutiques au moins aussi encourageants que ceux qui ont été enregistrés à l'aide des sulfones complexes dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre. Dans les formes indifférenciées et tuberculoïdes, les résultats obtenus sont du même ordre que ceux qui sont provoqués par les sulfones disubstituées (activité plus lente à se manifester cliniquement et plus difficile à mettre en évidence en raison de l'évolution spontanée de ces formes de lèpre).

La sulfone-mère est aussi active et guère plus toxique à doses égales par la voie buccale que par la voie intramusculaire contrairement aux sulfones complexes. L'insolubilité du produit permet de pratiquer des injections de 400 mg. tous les 2 jours au lieu de 200 mg. tous les jours.

La toxicité de la sulfone-mère est pratiquement nulle aux doses actives utilisées. Toxicité et activité se manifestent parallèlement (ce qui est en faveur de l'hypothèse suivant laquelle c'est la sulfone-mère, libérée dans l'organisme qui est l'élément actif des sulfones complexes); il en résulte une réelle maniabilité dans

l'application de la thérapeutique sulfonée par la sulfone-mère contrairement à ce que l'on aurait pu croire *a priori*.

Il nous paraît d'autre part préférable de n'imposer à l'organisme, pendant des années, que l'élimination de quelques dizaines de grammes par an (60 pour la sulfone-mère) au lieu de centaines (cas du Diasone) ou même de milliers de grammes (cas de la Promin, du Promizole et du Sulphétrone) même si une grande partie de la masse de ces produits est composée de chaînes paraissant peu toxiques mais n'aboutissant finalement qu'à une « dilution » du produit toxique mais actif, la sulfone-mère.

En outre le traitement sulfoné par la sulfone-mère est bien moins coûteux que celui à base de sulfones disubstituées et le prix de revient du traitement sulfoné a toujours paru, il ne faut pas l'oublier, l'obstacle principal à la généralisation de ce traitement dans les pays d'endémie lépreuse importante, pays pauvres en général.

Pour toutes ces raisons il est pour nous indiscutable que le traitement sulfoné de choix de la lèpre, plus particulièrement le traitement de masse des formes lépromateuses, est actuellement à base de diamino-diphényl-sulfone (sulfone-mère) administrable avec une posologie pratique et uniforme et par la voie buccale et par la voie intramusculaire.

Institut Pasteur de la Guyane française.

BIBLIOGRAPHIE

(1) FLOCH (H.) et CAMAIN (R.). — Traitement de la lèpre par les sulfones (Promin et Diasone) en Guyane française. *Bull. de l'Acad. Nat. de Méd.*, 1948, **132**, nos 35 et 36, p. 606.

(2) FLOCH (H.). — *Rapport sur le fonctionnement technique de l'I. P. de la Guyane. Titre IV : Lèpre.* Public. n° 188 de l'I. P. de la Guyane, mars 1949.

(3) FOURNEAU (E.), TRÉFOUEL (J.), NITTI (F.), BOVET (D.) et Mme TRÉFOUEL. — Activité antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. *Comp. Rend. Acad. des Sc.*, 1937, n° 204, p. 1763.

(4) RIST (N.). — Action du P. aminophénylsulfamide et de la P. diamino-diphényl sulfone sur les cultures des bacilles tuberculeux des mammifères et des oiseaux. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1939, **130**, p. 972.

(5) RISP (N.), BLOCH (F.) et HAMON (V.). — Action inhibitrice du P. amino-phénylsulfamide et de la *p.* diaminodiphénylsulfone sur la multiplication *in vivo* d'un bacille tuberculeux aviaire. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1939, **130**, p. 976.

(6) RIST (N.). — Le traitement des méningites tuberculeuses dans le service du professeur COCCHI à Florence. *Rev. Suisse de la tuberculose*, fév. 1948, **5**, p. 41.

(7) COCHRANE (B.). — *Intern. J. of Leprosy*. 1948, 46. p. 1 et *Leprosy Reve*, 1949, 20, p. 4.
(8) FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — *Traitement de la lèpre par la diamino-diphenyl-sulfone (1358 F)*. Public. 190, avril 1949, de l'Institut Pasteur de la Guyane.
(9) FAGET (G. H.). — Chemotherapy of leprosy. *International Journal of Leprosy*, march 1947, vol. 15, N. I. january.
(10) FAGET (G. H.) et POGGE (R.). — Treatment of leprosy with diasone-A preliminary report. *New Orleans Medical and Surgical Journal*, october 1945, vol. 98, n° 4.
(11) DAVEY. — *Leprosy Review*, 1947, 2, p. 55.
(12) FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — *Manifestations cutanees et nerveuses de type reactionnel constatées au cours du traitement de la lèpre par les sulfones*. Public. 192 de l'I. P. de la Guyane française, mai 1949.

Discussion.

M. J. SCHNEIDER : rappelle que si la diamino-diphénylsulfone n'a pas été utilisée en premier lieu et que ce sont ses dérivés substitués qui l'ont été, ce fut en raison des accidents toxiques observés dans les premiers temps de l'emploi de la sulfone-mère.

Je pense que la posologie de cette sulfone-mère doit être étudiée attentivement et suis persuadé que l'expérimentation doit être poursuivie sur un certain nombre de cas pendant une période d'observation de plus d'un an pour que l'on puisse tirer des conclusions définitives concernant à la fois son innocuité et son efficacité.

LES SULFONES DANS LE TRAITEMENT DE LA LEPRE EN GUADELOUPE

(Note préliminaire).

Par J. MAUZE et J. LANGUILLON (*)

Nous devons à l'obligeance de la maison SPECIA d'avoir pu entreprendre à notre dispensaire hansénien de l'Institut Pasteur de Pointe-à-Pitre, l'expérimentation de la Cimédone (3.668 RP) sur 17 lépreux. Nous avons pu ainsi comparer le comportement de ce médicament français avec celui de la Diasone américaine vis-à-vis de l'organisme hansénien. Nous avons, par ailleurs, 57 malades en traitement à la Diasone, à ce dispensaire.

Nous avons choisi trois observations que nous reproduisons ici.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Observation I. — Mlle J. S..., âgée de 23 ans a été dépistée le 28 septembre 1937, avec présence de bacilles de Hansen (B. H.) dans le produit de scarification cutanée. Elle est issue d'un père hansénien. Il s'agit d'une forme lépromateuse. De 1937 au 5 avril 1949 elle a été successivement traitée par l'ether éthylique de Gorli, l'huile de chaulmoogra I. M., l'éther de chaulmoogra, l'huile de chaulmoogra I. V., avec des résultats divers. Mais, de 1941 à 1944, cette malade a cessé de se traiter et présentait, en 1944, une aggravation sérieuse de son état : lépromatose diffuse, troubles trophiques des extrémités, gros nerfs cubitaux, hyperesthésie, présence de très nombreux B. H. tant dans le mucus nasal que dans la scarification cutanée.

Nous l'avons mise à la Cimédone le 5 avril 1949 à raison de 9 comprimés par jour pendant 6 semaines, avec repos d'une semaine et reprise du traitement.

Dès le premier mois, nous avons vu fondre les lépromes et régresser les troubles trophiques des extrémités, en particulier la cyanose a disparu, la recherche du B. H. s'est montrée positive dans la peau le 10 juin 1949 et négative le 16 juillet 1949.

L'examen du sang avant le traitement montrait 90 o/o d'hémoglobine, 4.040.000 globules rouges et 4.800 globules blancs, sans adjonction d'autre médicament que des plurivitamines, nous n'avons pas constaté de diminution du taux de l'hémoglobine, ni du nombre des globules rouges. A la fin du premier mois, le nombre des globules blancs est monté à 6 000, mais est revenu à son chiffre initial.

Il n'y a pas eu de poussée lépromateuse au cours du traitement, pas plus que d'intolérance gastrique, ni de trouble urticarien. La malade a pris à ce jour 360 comprimés. Elle est satisfaite et se sent mieux.

Observation II. — Mme F. A... est âgée de 32 ans. Elle a été dépistée le 23 mars 1943, avec une forme mixte LNa2 et présence de très nombreux globi dans le mucus nasal. Jusqu'au 3 mars 1949 cette malade a été traitée avec l'huile de chaulmoogra I. M. Mise à la Cimédone le 8 mars 1949, nous avons assisté, chez cette malade, à une améloration légère des lésions de la face (maculo-papules) et à la récupération partielle de la sensibilité au niveau des tâches anesthésiques réparties sur tout le corps.

L'examen du mucus nasal et de la scarification cutanée a été négatif dès la deuxieme cure (6 comprimés par jour). L'anémie, qui était avant le traitement de l'ordre de 2.800.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine de 70 o/o, a régressé et, le 24 juin 1949, ce dernier était passé de 85 o/o avec 3.800.000 globules rouges. Le 26 août, on comptait 4.500.000 globules rouges et 90 o/o d'hémoglobine. La recherche du B. H. restait négative. A cette date, on notait une nette repigmentation des macules hypochroniques du visage et des avant-bras.

L'état général et les lésions hanséniennes de cette malade se sont nettement améliorés, aucun incident n'a été enregistré au cours du traitement.

Observation III. — M. C. M... est âgé de 58 ans, il a été dépisté le 24 août 1948. Il s'agit d'une forme lépromateuse avec de très nombreux B. H. dans le mucus nasal et la scarification cutanée. Ce malade est mis d'emblée au traitement à la Cimédone, à raison de 6 comprimés par jour.

On assiste à une régression des lésions lépromateuses, à la suppression de la rhinite hansénienne, mais la peau reste bacillifère. Par ailleurs le nombre de globules rouges n'a pas cessé de diminuer de 4.000 000 à 2.500.000, celui des globules blancs également (de 5.800 à 3.800) avec une montée après 1 mois de traitement à 7.800, le taux d'hémoglobine est passé de 90 o/o à 75 o/o. Cette anémie s'explique sans doute par le fait que le malade a été trouvé porteur de très nombreux œufs d'ankylostome. Il est vraisemblable que le traitement ferrique auquel nous le soumettons en même temps qu'il a été déparasité, fera tout rentrer dans l'ordre.

C'est le seul de tous les hanséniens soumis à la Cimédone qui ait présenté une anémie croissante. Par contre il n'y a eu aucune intolérance d'aucune sorte.

Comparée à la Diasone que nous utilisons depuis mai 1948, la Cimédone est tout aussi efficace, a les mêmes indications particulières (action surtout dans les formes lépromateuses, sur la rhinite, sur les lésions ouvertes et suppurantes). Elle a en plus le grand avantage, à notre avis, de présenter beaucoup moins d'inconvénients, en particulier il nous semble que le sang n'est pas altéré ou beaucoup moins qu'avec la Diasone. Avec celle-ci nous avons eu beaucoup de malades, tant au dispensaire de la Pointe-à-Pitre, qu'à la léproserie de la Désirade, dont l'estomac n'a pas pu tolérer le médicament, il est à noter en passant qu'à la léproserie bon nombre de hanséniens affirment se trouver très bien de l'absorption d'une cuillerée à soupe de miel en même temps qu'ils avalent les comprimés de Diasone.

Une nouvelle provision de Cimédone va nous permettre de poursuivre notre expérimentation. Soulignons en passant qu'il y aurait sans doute intérêt, dans les pays où l'ankylostomiase est fréquente (les Antilles en particulier) à effectuer préalablement à tout traitement sulfoné un examen des selles et à déparasiter le hansénien s'il a des ankylostomes.

Institut Pasteur de la Guadeloupe, Pointe-à-Pitre.

SUR UNE ÉPIDÉMIE DE POLIOMYÉLITE OBSERVÉE DANS UNE COMMUNAUTÉ CLOSE

Par F. PICK (*)

A l'occasion de la *Conférence internationale de la Poliomyélite*, tenue il y a quelques mois à l'Institut Pasteur de Paris, le docteur Lucien Bernard, Chef du Bureau d'Epidémiologie au Ministère de

(*) Séance du 12 octobre 1949.

la Santé Publique, a évoqué l'apparition de la *poliomyélite* sous une forme nettement épidémique à *l'île Maurice* et à *l'île de la Réunion*.

A la même occasion, le docteur G. D. Hemmes, Inspecteur de la Santé Publique des Pays-Bas, a parlé de son enquête auprès des experts de la Confédération australienne, de la Nouvelle-Zélande, du Brésil, du Chili et d'autres pays, enquête portant sur l'observation de la *poliomyélite* dans les ports d'embarquement, à bord de navires et dans les ports de débarquement. Nous retenons une réponse qui lui est parvenue : le docteur J. R. Enright du Service de la Santé de Hawaï connaît 4 cas isolés de *poliomyelite* parmi le personnel de la marine. Ils arrivaient par navires venant respectivement du Japon (juin 1947), Guam (août 1947), Chine (novembre 1947) et Californie (juin 1948.)

Nous rappelons également quelques mots prononcés par le professeur Lepine, à l'occasion de la première *Conférence internationale de la Poliomyélite* tenue à Bruxelles en mai 1948 :

« La paralysie infantile épidémique pose aux chercheurs comme aux épidémiologistes ou aux cliniciens, un certain nombre d'énigmes dont la constatation seule est une indication de l'orientation qu'il serait souhaitable de donner aux recherches ».

C'est dans ce sens et vu la répartition mondiale de la *poliomyélite*, que nous nous permettons de rendre compte très brièvement de nos observations épidémiologiques personnelles.

Des descriptions cliniques de 58 cas de *poliomyélite* reconnus comme tels par le docteur N. Speyer ont été tentées par lui en 1946 et, en 1949, par le professeur S. van Creveld.

Il s'agit de la manifestation épidémique de la maladie de Heine-Medin constatée au cours de l'année de 1943 dans le camp de *Westerbork* (en Hollande) où nous étions obligé de diriger le Service d'Hygiène aidé de 18 médecins de haute compétence et 120 hommes et femmes du personnel subalterne.

Situé au milieu de la vaste plaine de la *Drent'se Heide* à une distance de 2 km. du prochain village lui-même isolé, le camp de *Westerbork* est en communication directe avec *Amsterdam* et *Groningen* par route et par voie ferrée se terminant dans le camp même (fig. 1).

Au moment de la manifestation de la première forme paralytique de *poliomyélite*, les conditions épidémiologiques se sont présentées de la façon suivante :

Sur une superficie de moins de 1 km², un rassemblement humain de 15.000 personnes de tous les âges et deux sexes a été réalisé; environ 10 o/o de cette population provenaient des *Indes Néerlandaises* et de la *Guyane Néerlandaise*.

Avant d'entrer dans le camp, chaque personne provenant déjà

dans la majorité des cas de prisons surpeuplées a été soumise à des examens cliniques et parasitologiques. Nous avons rencontré des ectoparasites banaux (*Pediculus capitis*, *P. corporis*, *Phthrius inguinalis*, *Sarcoptes scabiei*, *Pulex irritans*) et *Pediculoides*

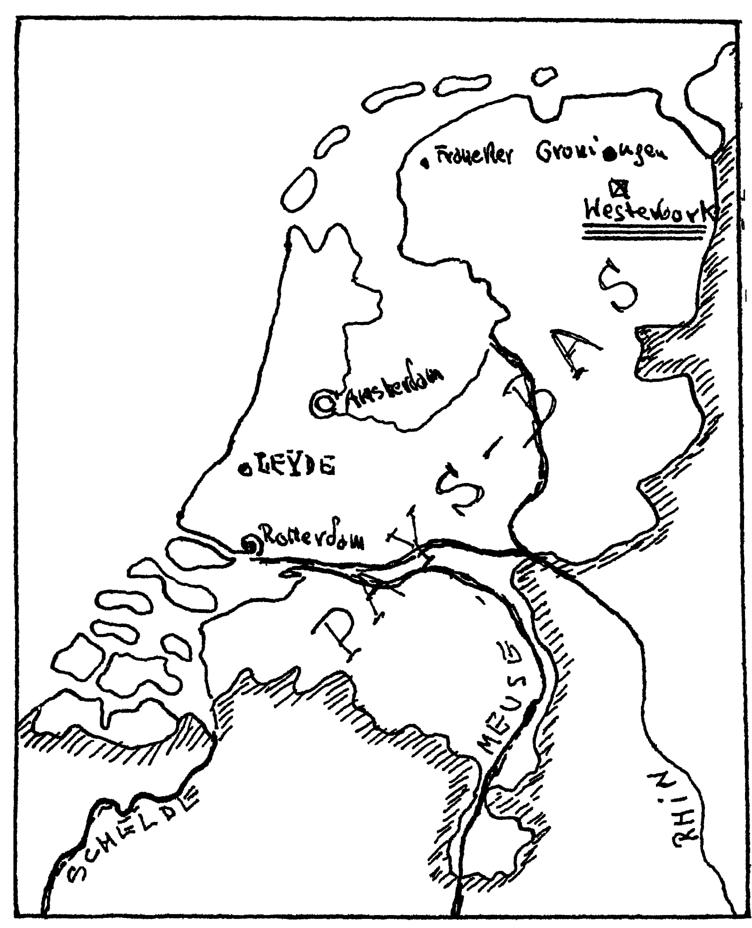


Fig. 1 — Situation géographique du camp de *Westerbork*, relié par route et par voie ferrée (se terminant dans le camp même) avec *Groningen* et *Amsterdam*.

ventricosus et enregistré quelques maladies exotiques, entre autres 4 cas de *lèpre* cutanée dont un médecin, la femme duquel manifestait une *Elephantiasis arabum* d'une jambe, deux cas de porteur de kystes d'*amibe dysentérique* ainsi que plusieurs cas de *strongyloïdose* provenant des mines de *Limbourg*.

Nous avons fait procéder, s'il y avait lieu, au déparasitage, à

l'isolation dans notre station de quarantaine ou à l'hospitalisation dans l'hôpital du camp dirigé par notre très estimé confrère le docteur DE VRIÈS.

Les habitants du camp ont été abrités de deux façons bien différentes : comparée avec la capacité admissible des baraquements, la densité de la population a été doublée ou triplée dans les baraques au centre du camp tandis qu'à sa périphérie, la densité a été parfois découplée.

La nourriture bien que proprement préparée a été quantitativement et qualitativement insuffisante.

L'eau potable provenant des puits forés à l'extérieur du camp, contrôlée dans des points les plus différents et à des intervalles réguliers montrait au début et au cours de l'épidémie toujours un *titre coli* nul.

Deux réseaux de canalisations communiquant entre eux et partout en faible pente, montrant quotidiennement des stagnations à des points les plus divers, devaient évacuer les ordures ménagères vers deux fosses septiques situées à l'extérieur du camp.

Pratiquement, toute la population a été vaccinée dans des conditions de stérilité habituelle contre les *fièvres typhoïde* et *paratyphoïdes A* et *B*, la *variole*, la *scarlatine* et la *diphtérie*.

Parmi les mouches pouvant jouer le rôle de vecteurs, les genres *Musca* et *Lucilia* représentaient un véritable fléau envahissant sans exception tous les locaux et habitations.

Les muridés (rats et souris) en nombre considérable ne se rencontraient que dans les grands baraquements surpeuplés et dans la cuisine centrale.

La première forme paralytique de *poliomyélite* se manifesta vers la fin du mois de juin 1943 chez une ancienne infirmière de 36 ans.

Nous avons immédiatement pris ou fait prendre les mesures suivantes : hospitalisation de la malade dans l'hôpital du camp, quarantaine stricte prévue pour une durée de 8 semaines pour son mari et son enfant de 10 ans environ, désinfection de son logement par des solutions de crésyl et de tous les objets de cette famille par de l'air chaud de 140° C.

Les églises, les écoles et les salles de réunion ont été fermées.

Des circulaires ont été distribuées parmi toute la population contenant des instructions et des explications précises portant sur : le danger d'éclosion d'une épidémie de *poliomyélite* avec toutes ses conséquences, la nécessité d'une hygiène personnelle particulière, lavage des mains avant chaque repas, consommation exclusive des boissons bouillies, l'épluchage des fruits, gargarismes avec des solutions de permanganate de potasse, la consultation immédiate d'un médecin en cas de fièvre.

Tous les habitants capables de le faire ont été invités à participer à la lutte contre les mouches et de capturer par tête et par jour 50 mouches; le rendement de cette action était d'ailleurs pratiquement nul.

Le deuxième cas à forme paralytique se manifesta dans la première semaine du mois d'août.

Après un intervalle de 4 semaines deux nouveaux cas ont été enregistrés et deux autres cas une semaine plus tard.

Plus de 2 semaines passèrent sans nouvelles manifestations poliomyélitiques, mais au cours de la période du 9 octobre jusqu'au 11 décembre 52 nouveaux cas ont été enregistrés.

Aucun autre cas répondant aux exigences locales du diagnostic ne s'étant manifesté jusqu'au 6 janvier 1944, les départs ont été repris le lendemain.

Ainsi l'épidémie de la *poliomyélite* devait être regardée comme officiellement terminée.

L'analyse de cette épidémie s'étant manifestée dans une communauté close, peut être d'une certaine importance pour l'approfondissement de nos connaissances en ce qui concerne la propagation de la poliomyélite.

Nous avons admis que le premier cas a été infecté par un membre de sa famille arrivant d'Amsterdam où la morbidité de la paralysie infantile était déjà remarquable et que les autres 5 cas sporadiques ont été l'expression d'une filiation non contrôlable du premier cas.

Après l'arrivée d'un transport d'enfants originaires d'une maternité à Amsterdam ayant enregistré un cas de *poliomyélite*, nous avons assisté à l'éclosion d'une vraie épidémie mais sans pouvoir prouver le rapport entre cette arrivée et l'épidémie totalisant 52 cas (fig. 2).

Nous ne pouvions que soupçonner car la marche capricieuse de l'épidémie ne permettait aucune conclusion en ce qui concerne la filiation.

Nous n'avons jamais observé 2 cas à forme paralytique dans la même famille, ni cette atteinte chez deux voisins.

Il était également difficile d'interpréter le mode de transmission et la répartition de cas qui montraient une stricte séparation entre le centre et la périphérie du camp (fig. 3).

Les facteurs épidémiologiques étaient sensiblement égaux pour la population entière.

L'eau potable restait pendant toute la durée de l'épidémie exempte du *colibacille*.

La canalisation commune au camp entier était toujours et à des points les plus différents défectueuse.

Les mouches représentaient pour tout le camp un véritable fléau.

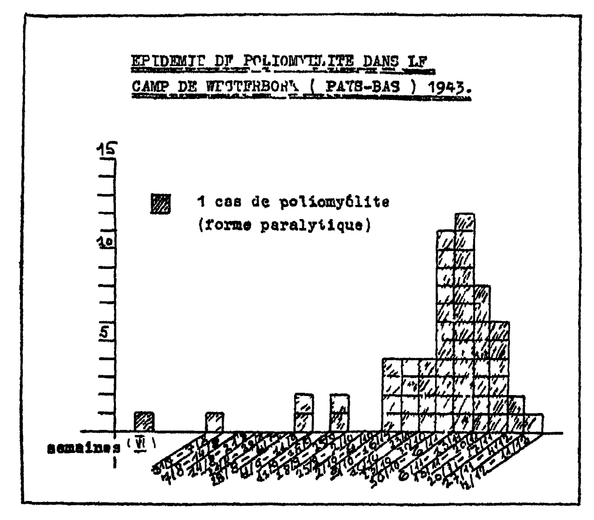


Fig. 2 — Répartition de cas de *poliomyélite* (forme paralytique) dans le temps (Fin juin jusqu'en mi-décembre 1943).

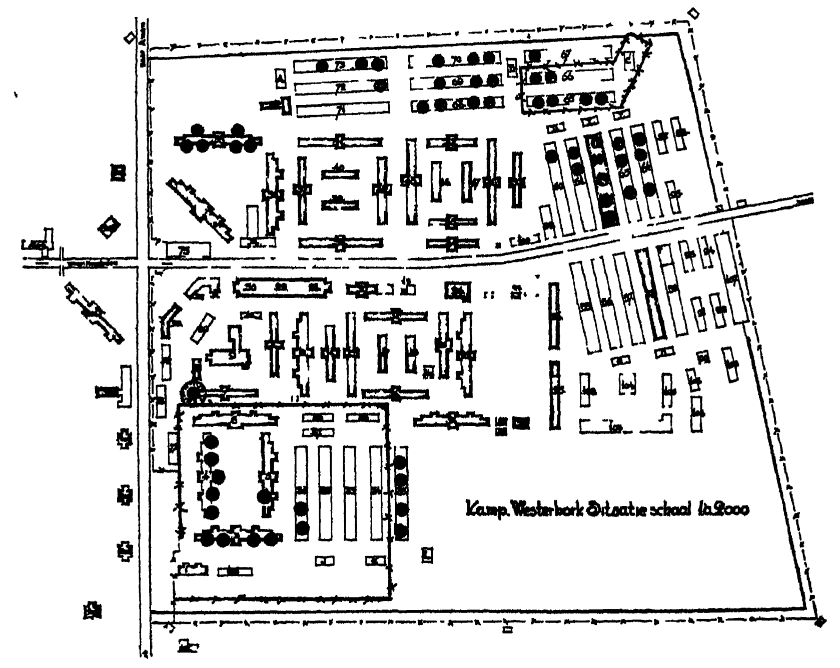


Fig. 3. — Plan du camp *Westerbork* 1 : 2.000. 1 point noir = 1 cas de *poliomyélite* (forme paralytique). Le point encerclé indique le premier cas de *poliomyélite* de l'épidémie.

Nous ne croyons pas que la surpopulation et le contact interhumain pendant les nuits dans les grands baraquements seraient une explication suffisante pour la localisation des cas.

Nous pensons donc qu'en dehors du mode admis et existant de la transmission naturelle, d'autres facteurs pourraient entrer dans le jeu de la propagation de la paralysie infantile, facteurs que nous essayerons de faire admissibles par une analyse plus complète des antécédents de l'épidémie ainsi que des différents rapports possibles.

Institut Pasteur. Service de Parasitologie, Paris.

ESSAI DE TRANSMISSION DE *SPIROCHÆTA (BORRELIA) HISPANICA* PAR L'*ORNITHODORUS DELANOEI* ROUBAUD ET COLAS-BELCOUR, 1931

Par J. COLAS-BELCOUR et G. VERVENT (*)

O. delanoei fut découvert, en 1931, dans un terrier de porc-épic du cercle des Doukkala (Maroc) par P. DELANOË (1). Cet ornithodore y voisinait avec des *Ornithodorus erraticus*, vecteurs naturels de *Sp. hispanica*, mais ceux de ce gîte n'étaient pas infectés. P. DELANOË nous dit qu'il broya 5 des ornithodores appartenant à l'espèce nouvelle et les inocula à un cobaye qui, par la suite, resta négatif. Il était cependant naturel de penser qu'il pouvait jouer, lui aussi, un rôle dans la transmission du spirochète de la fièvre récurrente nord-africaine ; le porc-épic, son hôte naturel, étant en effet sensible à *Sp. hispanica* (CH. NICOLLE, CH. ANDERSON et J. COLAS-BELCOUR (2)) et ayant été trouvé infecté de ce spirochète dans la même région marocaine par P. DELANOË (3) pouvait être considéré comme un réservoir de virus. Le fait que cet ornithodore de grande taille est difficile à élever, ses larves en particulier se nourrissant mal sur les cobayes et son cycle évolutif étant excessivement lent (4-5-6), a retardé tout essai de transmission

Nous rapportons, ici, une expérience poursuivie avec quelques jeunes stades nymphaux, les seuls dont nous disposions et qu'il nous était facile de nourrir sur les cobayes porteurs de *Sp. hispanica* :

Le 22 décembre 1947, nous avons nourri trois nymphes du 1er stade d'*O. delanoei* élevé au laboratoire (lot 1), sur cobaye infecté de *Sp. hispanica* (souche LANGERON alors à son 8e passage depuis l'isolement de l'*O. erraticus*). Les nymphes, se gorgeant mal, sont renourries, le

(*) Séance du 12 octobre 1949.

16 janvier 1948, sur un autre cobaye infecté de la même souche à son 12e passage. Les trois nymphes se gorgent totalement, elles sont ensuite conservées à + 28° C en humidité relative de 90 o/o.

Le 20 février 1948, les nymphes, maintenant au 2e stade, se nourrissent sur cobaye qui meurt négatif, 7 jours plus tard.

Le 11 mai 1948, les nymphes, qui ont mué à nouveau, se gorgent totalement sur le cobaye 63/39 qui, suivi pendant 31 jours, reste négatif; éprouvé à cette date par inoculation de sang riche en spirochètes, il devient positif 4 jours plus tard et ne présente donc aucune immunité.

Le 5 mai 1948, nous nourrissons trois jeunes nymphes, une du 1er stade et deux du second (lot 2), sur un cobaye dont le sang était particulièrement riche en spirochètes. Le 25 juin 1948, les ornithodores conservés dans les conditions habituelles de température (+ 28° C) et d'humidité relative (90 o/o) sont nourris sur un cobaye neuf (65/77) qui, suivi pendant 22 jours, est resté négatif; après une réinoculation d'épreuve le 19 juillet, il s'est montré positif le 23 juillet.

Le 9 octobre 1948, ces deux lots d'ornithodores (I, II) sont renourris sur un cobaye neuf (N. B. R.) qui, suivi pendant 27 jours, est resté négatif; après réinoculation d'épreuve le 6 novembre, il a été positif le 8 novembre.

Le 24 juin 1949, ces deux lots d'ornithodores sont nourris, une fois de plus, sur un cobaye neuf (R. 698) qui meurt, négatif, le 2 juillet.

Le 28 juin 1949, tous les ornithodores sont alors broyés et inoculés à dose décroissante, en raison de la toxicité du produit, par voie sous-cutanée, à 3 cobayes neufs (A. 903, A. 904 et A. 905), qui meurent, négatifs, du 11e au 16e jour.

Bien que la transmission se soit avérée négative (*) et que nous n'ayons pu mettre en évidence la conservation de *Sp. hispanica* dans l'*O. delanoei*, nous avons pensé qu'il était utile de rapporter ces expériences qu'il serait intéressant de poursuivre, d'autant qu'il existe en Lybie une espèce voisine *O. foleyi* (=*O. franchinii*) qui a été considérée avant-guerre, par les auteurs italiens, comme épidémiologiquement responsable de la fièvre récurrente de cette région (7).

Institut Pasteur. Laboratoire de Parasitologie, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

(1) DELANOE (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1929, 18, f. 2, p. 123-162.

(2) NICOLLE (CH.), ANDERSON (CH.), COLAS-BELCOUR (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1919, 18, f. 3-4, p. 343-346.

(3) DELANOE (P.) — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1929, 20, f. 3, p. 286-314.

(4) ROUBAUD (E.) et COLAS-BELCOUR (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, 29, f. 9, p. 963-965.

(5) COLAS-BELCOUR (J.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1941, 212, p. 512-514.

(6) ROBINSON (G.-G.). — *Parasitology*, 1946, 37, p. 82-84.

(7) FRANCHINI (G.) et TADDIA (L.). — *Arch. Ital. Sc. Med. colon.*, 1930, 11, f. 8, p. 453-458.

(*) Elle ne peut faire préjuger d'expériences poursuivies avec d'autres stades.

SUR L'UTILISATION D'UN NOUVEAU PLASMODIUM (*PL. BERGHEI*) POUR L'ÉTUDE ET LA RECHERCHE DE MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

(*Note préliminaire*).

Par J. SCHNEIDER, PH. DECOURT et G. MONTEZIN (*)

Au cours d'une précédente communication (1) nous avons souligné l'intérêt d'éprouver l'activité des médicaments antipaludiques au laboratoire sur plusieurs espèces plasmodiales.

Jusqu'à présent les recherches systématiques au laboratoire n'avaient été faites que sur des *Plasmodium* aviaires (*Pl. præcox — relictum —*, *Pl. gallinaceum*, *Pl. lophuræ*) ou sur des *Hæmoproteus* également aviaires (*H. paddæ*, *H. columbæ*) (2).

Il est presque superflu de souligner une fois de plus l'insuffisance de ces techniques expérimentales; outre que la toxicité des corps étudiés ne peut être comparable chez l'oiseau et chez le mammifère (*a fortiori* chez l'homme), il est évident et il a été démontré (3) que les résultats obtenus chez l'oiseau ne sont pas parallèles aux résultats obtenus ultérieurement chez l'homme. De ce fait, lorsqu'une activité antipaludique est découverte dans une nouvelle série chimique on ne peut prévoir quel sera le corps le plus actif de cette série chez l'homme ; il en résulte que l'étude chez l'homme doit comporter l'essai systématique de tous les corps les plus actifs de la série.

On est en droit d'espérer que les résultats seraient plus directement applicables à l'homme si l'expérimentation pouvait être faite systématiquement au laboratoire sur une espèce plasmodiale parasite des mammifères. Il ne faut pas oublier que les espèces plasmodiales aviaires diffèrent par certains caractères des espèces plasmodiales des mammifères au point qu'il fut même proposé de les grouper dans un genre particulier.

Or le seul mammifère qui aurait été utilisable est le singe (infestation par *Pl. knowlesi*, *Pl. kochi*, *Pl. cynolmogi*) mais son emploi ne peut être envisagé pour une large étude expérimentale nécessitant un très grand nombre d'animaux.

La découverte récente au Congo belge par VINCKE et LIPSE d'une nouvelle espèce plasmodiale *Pl. Berghei* transmissible aux petits rongeurs (souris, rats) (4) nous a permis d'espérer, qu'en dehors

(*) Séance du 12 octobre 1949.

des travaux concernant l'étude du paludisme lui-même, cette souche pourrait être utile à la recherche thérapeutique (*).

Nous rappellerons brièvement que *Pl. Berghei* découvert chez un rongeur sauvage du Congo (*Thamnomys surdaster*) est transmissible par passage direct de sang infesté à divers rongeurs d'élevage dont la souris et le rat blancs. L'infestation expérimentale ainsi obtenue pour la souris blanche provoque chez cet animal après une « incubation » de 48 à 72 heures (après injection par voie intrapéritonéale) une maladie mortelle en 10 à 17 jours.

Nous n'envisagerons pas ici les caractères parasitologiques de cette souche, ni les échecs qu'ont rencontrés jusqu'ici tous ceux qui ont tenté au laboratoire l'infestation des hôtes-vecteurs supposés de ce parasite.

Nous nous bornerons à rapporter, dans cette note préliminaire, les premiers résultats obtenus au cours de l'étude comparée de l'activité thérapeutique de divers médicaments antipaludiques déjà connus pour leur action.

L'infestation expérimentale de la souris se manifeste après la courte période d'incubation par l'apparition de schizontes dont le nombre croît régulièrement et progressivement, parasitant parfois la totalité des hématies dans les heures qui précèdent la mort de l'animal.

Parmi les divers tests que nous employons systématiquement au laboratoire pour la recherche de nouveaux médicaments antipaludiques (test du traitement précoce, test schizonticide, etc...) nous avons utilisé en premier lieu le test du traitement précoce dont nous avons publié autrefois la technique (5). Ce sont ces premiers résultats que nous rapportons aujourd'hui.

Notre test du traitement précoce a été légèrement modifié en raison de la très courte durée qui précède l'apparition des parasites dans le sang circulant de la souris ; c'est la raison pour laquelle au lieu de traiter les animaux pendant les 5 premiers jours nous avons ramené la cure à 3 jours consécutifs à dater et y compris le jour de l'inoculation. Dans ces conditions nous estimons que la « dose active » est *la dose minimum qui, répétée quotidiennement pendant 3 jours à partir du jour de l'inoculation retarde dans 75 o/o des cas au moins, l'apparition des parasites dans le sang périphérique d'au moins 3 jours par rapport aux témoins.*

Dans cette première série d'essais nous avons ainsi étudié l'activité comparée de la quinine, de la præquine (plasmochin), de

(*) La souche de *Pl. Berghei* que nous avons étudiée fut communiquée à l'un de nous en août 1949 par P. C. C. Garnham de l'Ecole de Médecine Tropicale de Londres et nous tenons à l'en remercier ici.

l'érion (= atébrine ou quinacrine) et de la résochin (= nivaquine).

Les doses sont exprimées en base.

Les quatre antipaludiques ont été utilisés en solution et injectés par voie sous-cutanée.

Nous rapportons dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus, en soulignant que l'indice chimiothérapique obtenu par le rapport $\frac{\text{Dose minima active}}{\text{Dose toxique}}$ n'est valable que pour la souris et n'est pas applicable à l'homme.

	Quinine	Præquine = plasmochin	Quinacrine = erion = atebrine	Nivaquine = resochin
Dose minima active en mg. par kg. de médicament injecté par voie sous-cutanée . . .	80	3,25	2 à 4	1 à 2
Toxicité dose L. 50 souris sous-cutanée . .	320	13	230	150
Indice chimiothérapique C/T	1/4	1/4	1/115-1/57,5	1/150 1/75

Ces premiers résultats nous permettent d'affirmer dès à présent que ces médicaments antipaludiques sont actifs vis-à-vis de *Pl. Berghei*, et nous étudions actuellement l'activité d'autres antipaludiques. Si les chiffres des doses minima actives diffèrent pour certains sensiblement de ceux que nous avons précédemment établis pour *Pl. præcox* (*relictum*) et pour *Pl. gallinaceum*, ce fait confirme notre opinion et justifie l'utilisation de plusieurs *Plasmodium* pour une appréciation plus exacte au laboratoire de la valeur des produits que l'on veut étudier.

L'étude systématique de différents tests d'activité permettra certainement de confirmer la grande importance que revêt la découverte de ce nouveau *Plasmodium* qui dès à présent a sa place dans les laboratoires où l'on étudie et où l'on recherche de nouveaux antipaludiques.

Laboratoire de chimie thérapeutique.
Institut Pasteur, Paris.

Bibliographie

1. Bovet (D.), Decourt (Ph.), Schneider (J.) et Montézin (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 fév. 1947 *in Bull.*, 1948, **41**, nos 3-4, p. 268.

2. DECOURT (PH.). — *Actualites pharmacologiques*, 1949, Masson, édit. (à paraître).
3. SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 fév. 1947 *in Bull.*, 1948, 41, nos 3-4, p. 274.
4, VAN DEN BERGHE (L.). — *4e Congrès des maladies tropicales et du paludisme*, Washington, mai 1948, *Proc.*, 2, p. 1436.
5. DECOURT (PH.). BELFORT (J.) et SCHNEIDER (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, 32, p. 419.

LES STADES EXO-ERYTHROCYTAIRES DU *PLASMODIUM*. LA FORME PRÉ-SCHIZONTIQUE (PROTOZOITE) ET LA PHASE POST-SCHIZONTIQUE. LEURS RAPPORTS AVEC L'IMMUNITÉ

Par PH. DECOURT (*)

Il y a longtemps déjà que nous avons étudié en France la question des formes exo-érythrocytaires du paludisme. Depuis, de nombreuses publications étrangères ont paru sur ce sujet. Mais elles n'ont pas encore étudié certains des phénomènes que nous avons décrits, et la conception régnant généralement à l'étranger sur la nature des diverses formes exo-érythrocytaires diffère, sur plusieurs points, de notre conception.

Nos recherches étant dispersées dans des publications multiples, M. le Secrétaire Général de la Société de Pathologie Exotique m'a demandé d'exposer brièvement ici, sous la forme d'un *schéma didactique*, l'évolution parasitaire telle que nous la concevons.

Dans des études déjà anciennes, j'avais pu montrer l'importance de la phase exo-érythrocytaire post-schizontique en immunologie. On peut ainsi résumer schématiquement l'essentiel de cette phase :

Après une série de multiplications des schizontes dans les globules rouges, la résistance organique commence. Certains schizontes se transforment en gamètes. D'autres entrent en état dysgonique. D'autres, enfin, sont captés par les cellules réticulo-endothéliales de l'organisme. Elles peuvent alors y vivre en symbiose avec la cellule de l'hôte.

Ces trois phénomènes arrêtent l'évolution asexuée : il en résulte un état d'immunité relative qui fait cesser les accès fébriles.

On trouvera des renseignements plus complets sur ces questions et la démonstration de certaines des notions parasitologiques ou immunologiques exposées schématiquement ici dans un travail publié récemment (1).

(*) Séance du 9 février 1949.

Les principales conclusions de ce travail cité sont les suivantes :

1° Il n'y a pas de parasites dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux du poulet pendant la première phase du paludisme. Ils n'y pénètrent que lorsque l'organisme commence à réagir contre la maladie.

2° Les parasites ne pénètrent pas par un processus actif dans la cellule endothéliale. C'est au contraire celle-ci qui les « captent » au moment où ils passent à son contact dans la lumière étroite du capillaire.

3° Le métazoïte n'est pas formé de protozoïtes mais de cellules-filles de schizontes (*).

4° Les parasites rassemblés dans les cellules endothéliales des capillaires de l'oiseau n'y poursuivent pas leur activité, ni leur multiplication. Au contraire, leur activité et leur multiplication sont arrêtées à partir du moment où ils y ont pénétré.

5° La création des métazoïtes dans les capillaires de l'oiseau représente un phénomène d'immunité.

6° Cette immunité est provoquée par un mécanisme cellulaire sous la dépendance du système neuro-végétatif.

Le schéma suivant résume l'ensemble de l'évolution à la fois parasitaire et immunologique du paludisme. La forme des schémas classiques a le tort, à mon avis, de représenter l'évolution parasitaire comme si le parasite devait se reproduire éternellement. Or le paludisme présente des périodes successives correspondant à son extinction progressive en l'absence de nouvelles infestations, et le cycle parasitaire dans les tissus de l'hôte vertébré ne peut être montré sans tenir compte de l'évolution immunologique qui conditionne l'évolution parasitaire.

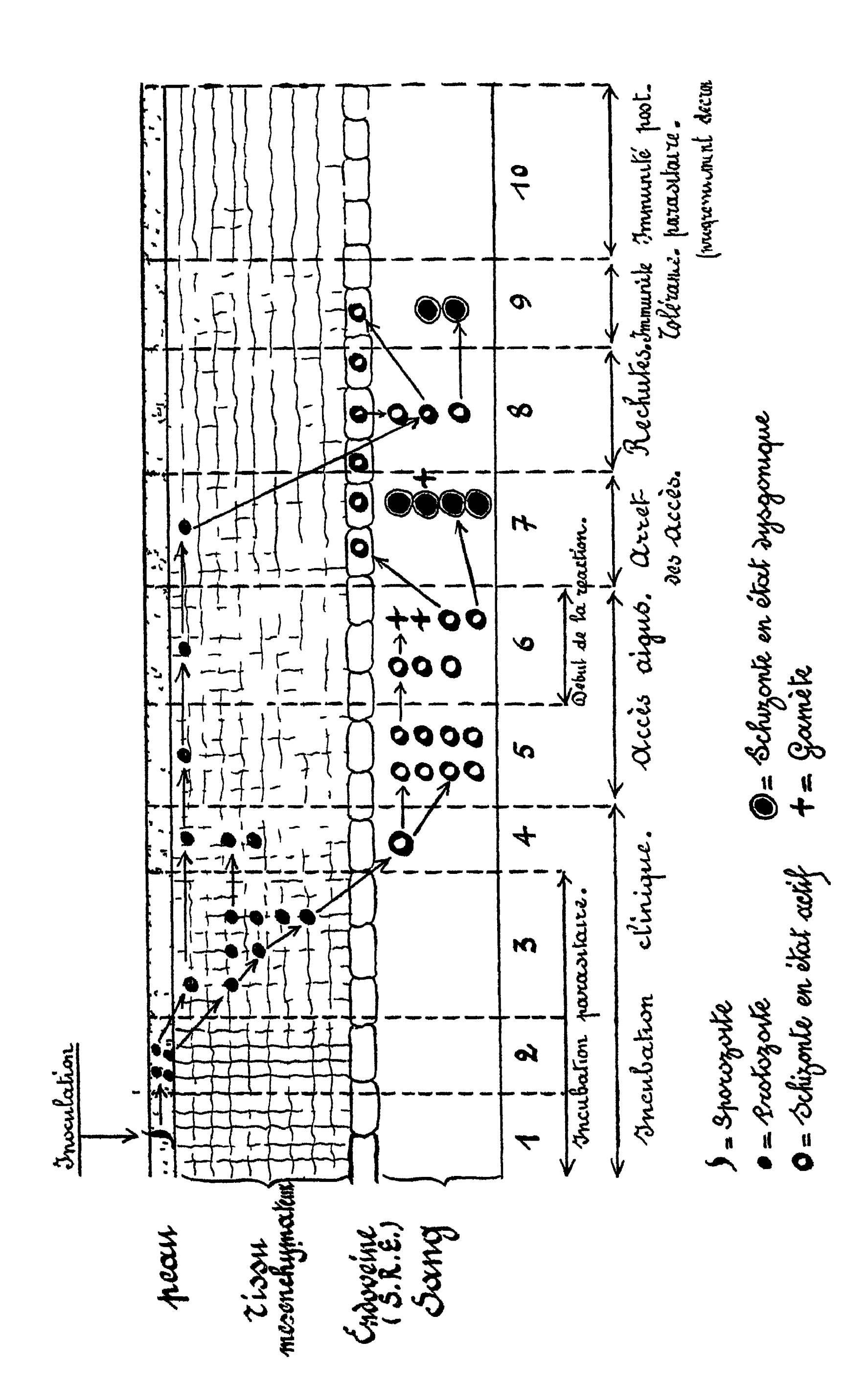
La période 1 correspond à l'inoculation du sporozoïte dans le derme.

La période 2 correspond à la *division du noyau du sporozoïte*. Sa durée est très courte (15 à 30 minutes).

Dans la période 3 les fragments de la division nucléaire du sporozoïte se transforment en *protozoïtes qui gagnent diverses cellules mononucléaires* des tissus mésenchymateux. *Les protozoïtes se multiplient* (normalement par scissiparité).

Dans la période 4 les protozoites commencent à se *transformer en schizontes* en passant dans les globules rouges du sang circulant : l'incubation parasitaire (d'après l'examen du sang) est donc

(*) On trouve aussi, dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux chez le poulet, des schizontes âgés ou même en état de division comme il peut en exister dans les cellules réticulo-endothéliales chez l'homme.



Inoculation
peau
Tissu mesenchymateux
Endoveine (S.R.E.)
Sang
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Incubation parasitaire.
Début de la réaction.
Incubation clinique.
Accès aigus.
Arrêt des accès.
Rechutes.
Immunité Tolérance.
Immunité post-parasitaire.
= Sporozoite
= Protozoite
= Schizonte en état actif
= Schizonte en état dysgonique
+ = Gamète

terminée, mais les schizontes sont encore trop peu nombreux pour provoquer des accès fébriles.

La période 5 est caractérisée par :

— la multiplication des schizontes dans le sang ;

— la transformation de la plus grande partie des protozoïtes restant en schizontes ;

— l'apparition des accès fébriles et des phénomènes cliniques divers qui découlent de l'éclatement de nombreux globules rouges ;

Quelques protozoïtes persistent dans l'organisme.

Au cours de la période 6 les mêmes phénomènes continuent mais la réaction immunitaire commence :

— la courbe de la multiplication parasitaire réelle ne suit plus la courbe de la multiplication parasitaire théorique. Le pourcentage des hématies parasitées peut même diminuer (« période descendante » de l'infestation) ;

— des schizontes se transforment en gamétocytes ;

— chez l'homme la réaction de Henry, qui est devenue légèrement positive après quelques accès, devient fortement positive ;

— chez l'oiseau on constate pendant quelques jours la courte « phase négative » que nous avons décrite avec Schneider en 1939 (4).

La période 7 est caractérisée par l'arrêt des accès fébriles sous l'influence des facteurs immunitaires Ceux-ci se traduisent par :

— l'apparition de l'état dysgonique (fixation des schizontes au stade âgé qui précède immédiatement leur division en mérozoïtes) ;

— la pexie des schizontes par les cellules réticulo-endothéliales.

La période 8 représente les rechutes.

Sous l'influence de facteurs provoquant une chute de l'immunité les schizontes en division réapparaissent dans le sang circulant :

— par rupture de l'état dysgonique ;

— par libération de schizontes fixés dans les cellules réticulo-endothéliales ;

— par la transformation en schizontes des derniers protozoïtes restés jusque-là dans les tissus.

La période 9 correspond au nouvel arrêt des phénomènes fébriles après une ou plusieurs rechutes.

Les phénomènes parasitaires sont semblables à ceux de la phase 7 (état dysgonique des schizontes, pexies de schizontes par les cellules réticulo-endothéliales), mais l'immunité s'est accrue proportionnellement au nombre des accès subis par le malade, le « potentiel schizogonique » des parasites a diminué. Le nombre total des parasites dans l'organisme diminue peu à peu. C'est le stade de *l'immunité-tolérance*.

La période 10 correspond à *l'immunité post-parasitaire*, qui est

partielle (surtout vis-à-vis des souches non homologues) mais subsiste, en s'atténuant peu à peu, pendant un temps plus ou moins prolongé, après la disparition totale des parasites dans l'organisme.

Un schéma ne peut évidemment pas tenir compte des nuances ni des particularités individuelles fréquentes en biologie.

En outre les périodes ont une durée variable et peuvent en partie chevaucher.

Chez la poule inoculée par *P. gallinaceum* l'immunité étant beaucoup plus précoce et intense que chez l'homme, l'apparition des gamétocytes, des pexies réticulo-endothéliales (parasites exo-érythrocytaires post-schizontiques) et de la période de l'infestation descendante est beaucoup plus précoce que chez l'homme. La durée des périodes 5, 6 et 7 est donc courte relativement à la durée des mêmes périodes chez l'homme (*).

Bibliographie

(1) Decourt (Ph.). — Sur la nature des formes exo-érythrocytaires (texte d'une conférence prononcée en Amérique latine avec des annexes et des planches complémentaires). *Editions Internationales Hesperis*. 1948.

(2) Decourt (Ph.) et Schneider (J.). — Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1938, pp. 603-609.

(3) Decourt (Ph.) et Schneider (J.). — Note préliminaire sur la recherche de la localisation et de la morphologie des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1938, pp. 609-614.

Schneider (J). et Decourt (Ph.). — Paludisme aviaire et chimiothérapie. *XIe Congrès de Chimie pure et appliquée*, Londres, 17-24 juillet 1947.

(4) Decourt (Ph.), Schneider (J.) et Kerrest-Grosdidier. — Disparition du pouvoir infestant du sang pendant la phase descendante de l'infestation par *P. gallinaceum*. *C. R. Soc. Biologie*, 8 juillet 1939, t. 131, p. 1193.

(*) *Les travaux sur les formes exo-érythrocytaires post-schizontiques chez l'homme et leurs rapports avec l'immunité sont résumés avec la bibliographie dans un travail recent.*

LE MÉDULLOGRAMME DANS L'ANÉMIE PAR ANKYLOSTOMES

Par H. BONNIN et G. F. MORETTI (*)

La nature et l'origine de l'anémie observée dans diverses maladies tropicales ou simplement sous les tropiques, et leur traitement rationnel ne peuvent souvent être connus que par l'état de la fonction médullaire.

Dans l'anémie de l'ankylostomose, pour laquelle on trouve dans la littérature décrites toutes les modalités d'anémie, de la spoliation simple avec régénération à l'aplasie, en rencontrant des images chlorotiques et surtout biermériennes, le médullogramme a été peu étudié par les auteurs français. C'est pourquoi, il nous a semblé utile de rapporter celui de trois cas d'anémie importante par ankylostomes que les divers examens cliniques et biologiques nous ont montré, autant qu'on peut le dire, purs de tout autre trouble infectieux ou nutritif.

Obs. I. — V... Adolphe, 46 ans, entre pour fatigue, essoufflement à l'effort, nausées et ballonnement après un séjour de 10 ans en Guyane.

A l'examen, pâleur de la peau et des muqueuses, œdème mou des jambes, souffle mésosystolique et mésocardiaque. Le reste de l'examen clinique est négatif. Pas de rate, Henry négatif. Dans les selles, présence de nombreux œufs de nécator. Sang : Hb : 40 o/o ; hématies : 1.560.000. Valeur globulaire : 1,3 ; leucocytes : 12.400 ; poly neutro : 74 ; poly éosino : 6 ; mono : 4 ; lympho : 14. Résistance globulaire : normale. Bilirubine indirecte : 3 mg.

Protides totaux : 60 g. ; sérine : 35 g. ; globuline : 25 g. ; S/G : 1,4. Cholestérol : 0,90. Urée : 0,35. Urines normales. Tubage gastrique après histamine : ClH libre : 1,24.

Médullogramme : hémohistioblastes : 0,2 ; proérythroblastes : 1,6 : érythroblastes baso : 18 ; ér. polychromatophiles : 22 ; ér. orthochrom. : 14,2 ; myéloblastes : 0,2 : myéloblastes à gr. azur : 1 ; myélo neutro ; 11,2 ; myélo éosino : 1,? ; métamyélo neutro : 13 ; métamyélo éosino : 0,6 ; poly neutro : 8,8 ; poly éosino : 0,6 ; plasmocytes : 1,6 ; monocytes : 0,2 ; lympho : 0,2 ; mitose : 0,?.

$$\text{Rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 0{,}62.$$

Intense réaction érythroblastique avec déviation à gauche de la formule érythroblastique. Extrême modicité de la réponse éosinophilique.

Plusieurs cures de didakène, tétrachlorure de carbone, entraînent les trois premières fois l'expulsion de très nombreux nécators.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

OBS. II. — B... ALEXANDRE, 43 ans entre pour fatigue, troubles digestifs durant depuis 10 mois après un séjour de 15 ans en Guyane.

A l'examen, pâleur de la peau et des muqueuses. Souffle systolique doux de la pointe. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Dans les selles, présence de très nombreux œufs de nécator.

Sang : Hb : 40 o/o ; hématies : 1.820.000. Valeur globulaire : 1,1 ; leucocytes : 12.800 ; poly neutro : 84 ; poly éosino : 0 ; mono : 6 ; lympho : 10. Résistance globulaire : normale. Bilirubine indirecte : 3 mg. Protides totaux : 60 g. ; serine : 29 g. ; globuline : 31 ; S/G = 0,9. Cholestérol : 1 g. 10. Urée : 0,20. Urines normales. Tubage gastrique après histamine : ClH libre : 2,4.

Médullogramme : proérythroblastes : 2 ; érythroblastes baso : 36 ; ér. polychromato : 6 ; ér. orthochromat. : 10 ; myéloblastes à gr. azur : 1,6 ; promyélocytes : 4,8 ; myélocyte neutro : 7,2 ; myélo-éosino : 2,2 ; métamyélo neutro : 14,2 ; poly neutro : 13 ; poly éosino : 1,6 ; plasmocytes : 1,2 ; lymphocytes : 0,2.

$$\text{Rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 0{,}82.$$

Intense réaction érythroblastique avec forte prédominance des formes jeunes. Pauvreté en éosinophiles.

Même élimination réitérée de nombreux nécators que dans obs. I.

OBS. III. — C... MARCEL, 59 ans, entre pour une fatigue croissante avec syncopes répétées, après un séjour de 25 ans en Guyane.

A l'examen pâleur de la peau et des muqueuses. Souffle systolique de la pointe sans propagation. Foie un peu gros et douloureux. Rien à signaler par ailleurs. Des œdèmes apparaissent pendant l'hospitalisation. Dans les selles : présence d'œufs de nécators.

Sang : Hb : 45 o/o ; hématies : 2.020.000. Valeur globulaire. 1,1 ; leucocytes : 9.200 ; poly neutro : 68 ; poly éosino : 10 ; mono : 4 ; lympho : 18. Résistance globulaire : normale. Bilirubine indirecte : 4 mg. Protides totaux : 60 g. ; sérine : 25 g. ; globuline : 35 g. ; S/G = 0,7. Cholestérol : 1 g. Urée : 0,50. Urines normales. Tubage gastrique après histamine : HCl libre : 1,5.

Médullogramme : hémohistioblastes : 0,4 ; proérythroblastes : 1,2 ; érythroblastes baso : 21,8 ; ér. polychromat. : 7,4 ; ér. orthochrom. : 15,8 ; myéloblastes : 1 ; myéloblastes à gr. azur : 2 ; promyélocytes : 1,2 ; myélocytes neutro : 14 ; myélo éosino 2,2 ; myélo baso : 0,4 ; métamyélo neutro : 11,2 ; métamyélo éosino : 0,4 ; poly neutro : 14,8 ; poly éosino : 2,4 ; plasmocytes : 0,6 ; lympho : 1,4 ; monocyte : 0,2 ; mégacaryocyte : 0,2 ; mitose : 0,4.

$$\text{Rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 1{,}07.$$

Intense réaction érythroblastique avec prédominance de formes jeunes. Extrême modicité de la réponse éosinophilique.

Même élimination de nombreux nécators que dans I et II.

Dans ces trois cas de nécatorose en apparence pure et d'anémie importante, l'hyperplasie médullaire est développée essentielle-

ment dans la série rouge. Il en résulte une inversion ou diminution considérable du rapport . lignée granulocytaire, lignée érythroblastique, qui normalement de quatre environ, tombe respectivement aux chiffres de 0,62, 1,07 et 0,82 dans chacune des trois observations.

La formule des érythroblastes est déviée à gauche : les érythroblastes basophiles sont très nombreux, surtout dans l'observation II où ils atteignent le taux de 36 o/o contre 16 o/o d'érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques.

A aucun moment, il n'a été vu de mégaloblastes.

Il est toujours difficile d'étudier l'anémie des helminthiases, non seulement parce que d'autres infections sont associées, mais surtout des troubles de nutrition variés jouent dans l'anémie vermineuse un rôle trop peu considéré.

Le premier point sur lequel il y a lieu d'insister, c'est l'absence de mégaloblastes. Les phases terminales de l'anémie par ankylostomes sont souvent aplastiques. La présence de mégaloblastose sanguine avec hyperchromasie, — à l'exemple de la botriocéphalose —, a depuis longtemps été signalée dans le sang (Cabot, Eving, Ashford, Boykott et collaborateurs) et l'expression d'anémie biermérienne employée. D'autres la nièrent (Naegeli) ; d'autres acceptent de distinguer peut-être image hématologique d'anémie pernicieuse et maladie de Biermer (Schilling), s'il n'y a pas eu simultanéité de deux affections (Schilling), et surtout si tous les examens hématologiques résistaient à un contrôle sérieux, car, beaucoup diagnostiquaient mégaloblaste sur la seule taille (érythroblastes à noyaux radiés = macroblastes).

Depuis, la connaissance du rôle de la région gastro-duodénale dans l'hématopoïèse suggera que l'anémie de l'ankylostomose était aussi du type Castle. Cette nature biermérienne fut ainsi défendue par Jolly (1936).

Déjà avant l'usage commun de la ponction sternale W. O. Cruz avait formellement noté l'absence de mégaloblastes de la moelle, dans une étude portant sur 25 cas, faite par coupes, soit *post mortem* (24 cas) soit par biopsie sternale (1 cas). Aucun des auteurs ayant, depuis, étudié les médullogrammes, n'a constaté de mégaloblastose médullaire dans les cas purs d'anémie par ankylostome (Il faut en effet faire des réserves quant à la concomitance d'une sprue d'une anémie macrocytaire de dénutrition type Lucy Wills, etc...). Comme dans toutes les observations d'anémie par ankylostomes étudiées de ce point de vue (Napier), cette absence de mégaloblastose médullaire coïncide avec une chlorhydrie gastrique normale où subnormale : 1,2, 1,5 et 2,4 de ClH après histamine dans nos trois cas.

Malgré le siège duodénal de l'infestation, une image médullaire biermérienne doit donc être considérée, comme le furent jadis les images hématologiques passées au crible, comme étrangère à l'ankylostomose *stricto sensu*.

L'intense régénération érythroblastique a été notée déjà dans le sang et dans la moelle par W. O. Cruz, par Diwany, par Azny Pasha et Zanaty, par Mac Gregor, par Napier et ses collaborateurs. Comme nous, Mac Gregor a signalé la nette déviation à gauche dans la maturation de l'érythrocyte et la grande proportion d'érythroblastes basophiles. La structure de ces cellules, leurs caractères tinctoriaux, leurs tailles et leurs formes sont identiques à ceux observés dans la moelle osseuse normale.

Les mégacaryocytes et les plasmocytes sont soit nombreux, soit en proportion normale (comme dans nos observations).

L'absence de parallélisme entre la moelle et le sang, due à des dérèglements de l'hématopoïèse, au mécanisme encore mal connu de la cytodiabase qui conduirait, entre autres recherches, à évoquer les modes d'action des ankylostomes, donne à la ponction sternale une certaine valeur pronostique : elle seule dira comme y insiste Schretzenmayr, quand il y a régénération ou si la moelle est aplastique. Dans ce dernier cas, le pronostic est très grave, mais la mort peut aussi survenir (obs. de Cruz en particulier), alors que la moelle osseuse présente des signes d'hyperplasie érythroblastique.

Un fait particulier doit être souligné : la pauvreté en éléments éosinophiles médullaires, dont le taux s'établit à 2,4 o/o, 5 o/o et 3,8 o/o et n'est pas constamment parallèle au pourcentage périphérique, qui, lui-même peu élevé, est de 6 o/o, o o o et 10 o/o. Ces taux très faibles ou même nuls, dans des infestations considérables, ont été observés depuis longtemps. Dans certains cas initiaux, ils sont liés à une infestation massive et grave ; ils coïncident alors avec une forte anémie et une certaine hypoleucocytose granulocytaire, d'où une apparente lymphomonocytose ; dans ces cas cette disparition accompagne une évolution rapidement fatale.

Mais le plus souvent, comme dans nos observations, la valeur du temps, — en années —, écoulé depuis le début de l'infestation domine cette hypoéosinophilie relative ou absolue : c'est une observation de routine helmintho-hématologique, sur laquelle Lavier et L. Brumpt ont insisté récemment, loi générale pour les helminthiases (Lavier). De fait, l'infestation des trois malades ci-dessus, plus fatigués depuis 6 mois, remontait sans doute à plusieurs années, leur relégation en Guyane datant de 10, 15 et 25 ans.

On sait, d'ailleurs, que cette éosinophilie anormalement basse

peut remonter à l'occasion de nouvelles infestations massives, si la fonction médullaire n'est pas encore trop atteinte.

On peut être aussi étonné de voir comme dans l'observation II, où il s'éleva à 12 0/0, le taux d'éosinophiles du sang augmenter après la déparasitation ; c'est encore un fait connu, qui laisse à penser que la moelle qui fut très atteinte, reprend son activité et répond à la sollicitation des éosinophilogènes, qui se poursuit, comme on sait, encore plusieurs mois après l'élimination des helminthes.

Le fait que la moelle osseuse présente une si nette réaction érythroblastique avec basophilie prédominante, nous conduisit, comme W. O. Cruz, à traiter ces malades par le seul fer ajouté aux antihelminthiques et constitue un argument pour ceux qui voient, dans l'anémie par ankylostome, le fait de spoliations sanguines dues aux vers ou à leurs « morsures ».

Conclusions

L'étude du médullogramme dans l'anémie des ankylostomoses pures montre une intense prolifération érythroblastique, avec prédominance des éléments les plus jeunes de la série.

A aucun moment, il n'a été vu de mégaloblastes.

La réaction éosinophilique, tant médullaire que périphérique, est en raison inverse de l'ancienneté de l'infestation.

L'étude de la moelle osseuse apporte un argument à ceux qui considèrent que l'anémie par ankylostomes est surtout due aux spoliations sanguines dues aux vers ou à leurs morsures.

Faculté de Médecine, Bordeaux.

NOUVEL EMPLOI DU VIEIL AIL DANS LE TRAITEMENT DE L'OXYUROSE

Par H. HARANT et M CARON (*)

Il est superflu de rappeler longuement d'une part la ténacité de l'oxyurose et d'autre part les incontestables propriétés vermifuges de l'ail, propriétés d'ailleurs connues depuis des temps bien anciens.

Mais chaque fois qu'il s'agit de prescrire l'ail comme vermifuge, on s'aperçoit vite que la méthode la plus pratique est évidemment

(*) Séance du 12 octobre 1949.

l'ingestion d'ail cru mêlé à la cuisine habituelle ; cette pratique, malheureusement, présente les inconvénients que l'on connaît. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher une formule d'ail en suppositoires suffisamment diffusibles pour réaliser à la fois la thérapeutique rectale indispensable dans l'oxyurose et une thérapeutique générale d'imprégnation des parties hautes de l'intestin par les principes essentiels de l'ail.

Nos premiers essais ont été tentés en mêlant dans une formule la teinture d'ail et la teinture d'eucalyptus, conformément à la posologie suivante :

Teinture d'ail	1 g.
Teinture d'eucalyptus	0 g. 50
Lanoline anhydre	1 g.
Beurre de cacao. Q. S. pour 1 suppositoire	

Mais pour réduire le volume des suppositoires et leur assurer une meilleure conservation, nous avons procédé à la préparation d'un extrait éthéré d'ail ; nous avons obtenu 64 g. 80 d'extrait pour 500 g. de plante fraîche.

Nous avons alors mis au point les deux formules suivantes :

1° Pour enfants de 4 à 10 ans :

Extrait éthéré d'ail	0 g. 10
Teinture d'eucalyptus	X gouttes
Beurre de cacao. Q. S. pour un suppositoire de 2 g.	

2° Pour adultes :

Extrait éthéré d'ail	0 g. 25
Teinture d'eucalyptus	XX gouttes
Beurre de cacao. Q. S. pour un suppositoire d'adulte	

En utilisant un suppositoire par jour pendant 5 jours, et en renouvelant une cure identique 3 semaines après, on obtient des résultats très satisfaisants avec disparition du prurit sans aucune irritation de la muqueuse rectale. Bien entendu il est logique d'associer à cette thérapeutique d'heureuses modifications trophiques du tube digestif (bismuth, ferments amylacés).

D'aucuns trouveront peut-être bien rétrograde cette restauration d'un médicament « homérique » ; si nous l'avons indiqué, c'est tout simplement parce que son mode d'administration anodin et très simple nous a paru donner des résultats au moins aussi décisifs que n'importe quelle chimiothérapie contemporaire.

Il n'en reste pas moins à notre avis — et c'est pourquoi il y a lieu de ne renouveler que des vermifuges anodins — que la cure

radicale de l'oxyurose, parasitose favorisée et entretenue par les côlites de fermentation n'est pas uniquement placée sous le signe d'un anthelminthique donné, mais aussi d'une heureuse modification « du climat intestinal ».

Faculté de Médecine.
Laboratoire de Parasitologie, Montpellier.

PARASITISME PAR LA *FILARIA OZZARDI* MANSON, 1897 A L'ILE DE LA DÉSIRADE ET PLUS SPÉCIALEMENT A LA LÉPROSERIE

Par J SAUTET (*)

La *Filaria ozzardi*, encore appelée à tort *Filaria demarquayi* ou *Filaria tucumana* est très fréquente dans les Antilles, ainsi qu'en Amérique du Sud, centrale et même du Nord. C'est une filaire essentiellement tropicale et sa prédilection pour la zone Caraïbe est marquée.

Le pourcentage des individus parasités est généralement fort élevé (aux environs de 25 o/o) et Mac Coy a même trouvé à Panama le chiffre de 44,5 o/o. Aussi n'avons-nous pas été étonné de la rencontrer fréquemment en Guadeloupe où elle est signalée chaque année dans les Rapports des Laboratoires (Institut Pasteur et Hôpital de Saint-Claude) : mais les chiffres sont toujours faibles, vu le nombre des examens de sang pratiqués.

Par contre, les chiffres que nous avons trouvés à la Léproserie de la Désirade, nous ont amené à faire une enquête plus complète dans l'ensemble de cette île ; le parasitisme particulièrement intense à la Léproserie pouvant permettre des déductions intéressantes.

Tous les examens ont été faits par le procédé de la Goutte épaisse.

— Pour la Léproserie ils ont été effectués deux fois, l'un en plein jour, l'autre la nuit tombée entre 19 et 20 heures.

— Pour les agglomérations de l'île (en dehors de la Léproserie) il y eut une seule prise de sang le jour.

Les résultats que nous avons enregistrés dans les deux tableaux ci-après :

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Léproserie.

	Pourcentage d'individus parasités		(Tous adultes) Au total
	Nuit	Jour	
Guadeloupéens	58 o/o	60 o/o	73 o/o
Martiniquais	54	60	66
Lépreux (en totalité) . . .	55	61	71
Personnel	52	64	70
Totalité de la population (malades et personnel) . .	57	61	71

Population de la Désirade.

	Pourcentage d'individus parasités	(Adultes et enfants)
Section Galet	25 o/o	
Bourg	42,9	
Souffleur	26	
Totalité	32,5	

Remarques. — Nos chiffres portent sur 99 personnes pour la Léproserie et 49 pour les villages. Il n'y a que des adultes pour la Léproserie, alors qu'il y a des enfants et des adultes pour les villages. Dans ce dernier cas, nous constatons qu'il n'y a pas de positif avant 7 ans (6 enfants) et qu'ensuite nous trouvons des proportions à peu près identiques, jusqu'à 79 ans. Le sexe ne semble jouer aucune influence sur le parasitisme de même que l'origine, puisque nous voyons les Martiniquais (33) à peu près aussi atteints que les Guadeloupéens (46), ainsi que le personnel, en presque totalité Désiradien d'origine, quant aux Guyanais les 2 que nous ayons examinés étaient positifs, mais leur nombre est vraiment trop infime pour qu'on puisse en tenir compte.

Compte tenu de la présence de 6 enfants négatifs dans la population, on ne peut pas ne pas être frappé du degré de parasitisme vraiment extraordinairement élevé des habitants de la Léproserie. A quoi est due cette infestation massive, 71 o/o en moyenne? Sans doute à une suite de circonstances favorisant d'une part l'accumulation humaine, d'autre part les rapports de l'hôte intermédiaire avec l'homme.

De même il serait intéressant de voir les liens qui peuvent exister entre la microfilaire et le bacille de Hansen par des examens systé-

matiques de sang et de biopsie, et éventuellement le devenir chez l'hôte intermédiaire. Il appartient à notre jeune confrère le docteur PENNEK, Médecin-Chef de la Léproserie d'entreprendre cette étude, qui demande une présence permanente sur place.

Du reste, l'étude partielle de la statistique nous permet de dire qu'un long séjour amène une infestation massive en nombre car sur 27 malades à la Léproserie depuis plus de 10 ans nous avons 23 positifs, par contre chez 34 autres malades depuis plus de 5 ans, mais moins de 10 dans l'établissement il n'y a que 21 positifs, soit 85 o o pour les anciens contre 61 o, o pour les seconds ; quant à ceux qui y sont depuis moins longtemps encore, leur nombre est trop faible pour que nous puissions le considerer (7).

Enfin la dernière remarque que nous voulons faire au sujet de cette statistique porte sur la confirmation d'absence de périodicité réelle de la microfilaire et la nécessité d'examens multiples. L'étude du premier tableau montre cependant un pourcentage légèrement plus élevé la nuit que le jour allant de 2 à 12 o o. De même en combinant l'examen de jour avec l'examen de nuit, nous obtenons des pourcentages nettement plus élevés, surtout que le seul examen de jour avait des différences allant de 13 à 18 o/o ; il convient du reste de remarquer que ces 2 examens se complètent, certains malades ayant été trouvés positifs de nuit et négatifs de jour et vice-versa.

Travail de l'Hôpital du Camp-Jacob
et de la Léproserie de la Désirade (Guadeloupe).

Discussion.

M. L.-R. MONTEL. — En Cochinchine j'ai souvent observé des placards à extension centrifuge de la lèpre tuberculoïde qui étaient criblés dans leur *partie centrale analgésique, atrophique et achromique* par des milliers de petites pétéchies arrondies avec point central rouge dues à des piqûres de moustiques ; seule la partie atteinte présentait ces petites lésions, les téguments sains ne montraient rien de semblable même autour des placards tuberculoïdes. Les lésions des piqûres s'arrêtaient nettement à la bordure périphérique du placard dont elles occupaient *toute la surface analgésique*.

Ces faits suggèrent une explication de l'infestation intense des lépreux de la Désirade par *F. ozzardi*. Ces malades ne sentent pas les piqûres de moustiques et sont pour ces diptères une proie sans défense. Pour ces raisons l'infestation est pour eux beaucoup plus marquée que chez des individus à sensibilité normale qui se défendent contre les moustiques.

L'HÉMOPHAGIE VARIÉE ET L'ACTIVITÉ REPRODUCTRICE CHEZ *AEDES ÆGYPTI* L. ET *AEDES ALBOPICTUS* SKUSE

Par G. TOUMANOFF (*)

Au cours de notre séjour en Indochine nous avons effectué divers travaux sur le comportement biologique de deux espèces d'*Aedes* : *Aedes ægypti* Lin. et *Aedes albopictus* Skuse.

Ces recherches ont comporté, entre autres, l'étude de l'influence de l'alimentation sanguine variée sur les phases biologiques de ces moustiques qui ont été nourris de sang humain, de Gecko *(Gecko verticillatus)*, de *Calotes* (sp. ?), d'un mollusque (*Achatina fulica* Ferussac) et de celui des chenilles de *Sericaria (Bombyx) mori*.

Nous rapporterons ici les résultats concernant l'effet du régime alimentaire varié sur la longévité des femelles, leur avidité pour le sang de nature variée (nombre des repas de sang accomplis), leur fécondité et la production d'œufs durables.

I. — *Hémophagie, longévité et fécondité des Stégomyies.*

Les résultats de nombreux essais de l'effet de l'alimentation sanguine variée sur diverses phases biologiques de ces deux moustiques, sont résumés dans le tableau ci-après :

I. — *Aedes ægypti* Lin. (*)					
	Longévité en jours	Nombre des repas de sang	Nombre total d'œufs	Nombre de pontes par femelle	Nombre moyen d'œufs par ponte
Sang humain	25 à 50	17 à 40	532 à 1 047	7 à 17	51,6 à 76
» Gecko	6 à 13	2 à 13	51 à 236	1 à 3	51 à 104
» *Calotes*	12 à 30	10 à 24	234 à 517	3 à 8	44,4 à 89,8
» d'*Achatina*	4 à 7	2 à 5	0	0	0
» de *Sericaria mori*	0	0	0	0	0
II — *Aedes albopictus* Skuse.					
Sang humain	14 à 41	10 à 28	245 à 592	4 à 10	48,9 à 63
» Gecko	8 à 13	4 à 8	38 à 100	1 à [illegible]	28 à 61
» *Calotes*	6 à 9	3 à 5	77 à 179	1 à 2	77 à 124
» d'*Achatina*	6 à 9	2 à 5	47 à 68	1	47 à 68
» de *Sericaria mori*	0	0	0	0	0

(*) Les données présentées sur ce tableau résultent des expériences qui ont été faites sur notre suggestion et sous notre direction par notre élève G. NAKATA. Elles ont été exposées dans un journal d'Indochine qui fut détruit au cours des événements d'après-guerre.

Comme on peut le voir par ce tableau, les *Aedes* nourris de sang de reptiles et de mollusques (*) ont manifesté une avidité plus faible que ceux qui ont été alimentés sur l'homme.

Pour nourrir nos moustiques sur les vers à soie, nous nous sommes servis de vers au dernier âge, c'est-à-dire avant leur transformation en chrysalide. Nous avons pu constater que les moustiques peuvent, quoique inconstamment, s'attaquer aux vers et se gorger de leur sang, mais nous n'avons pas pu obtenir de ponte, tous les moustiques étant morts dans la journée qui a suivi le repas de sang.

II. — *Production d'œufs durables.*

On sait, d'après les travaux de divers auteurs (Bacot, 1916-1917 ; Fielding, 1919 ; Young, 1922 ; Buxton, 1925 ; Roubaud, 1929, etc...), que les œufs des Stégomyies présentent dans leur éclosion une irrégularité tout à fait remarquable.

Certains œufs « durables » peuvent rester en état latent pendant un temps variable dépassant parfois plusieurs mois. Ces œufs contiennent toutefois à l'intérieur de leur coque des larves qui selon l'expression de Roubaud, sont « bloquées dans leur développement par une diapause obligatoire, indépendante de la température extérieure (asthénobiose) ».

Nos recherches ont eu pour but de comparer la production des œufs durables dans les conditions de l'alimentation normale des femelles sur sang humain et à la suite de repas de sang sur des animaux à sang froid.

D'après Roubaud dont nous adoptons la distinction en pontes actives et inactives, les premières comportent « soit entièrement, soit en prédominance, des œufs aptes à une éclosion rapide spontanée en eau pure et les secondes renferment soit entièrement, soit en prédominance des œufs durables inaptes à une éclosion spontanée. »

Nous nous sommes conformés dans ce travail à un conseil que donne Roubaud, de n'introduire la femelle dans le récipient contenant de l'eau pure que lorsque les œufs sont parvenus à maturité, ce qu'on reconnaît très bien en examinant l'abdomen du moustique.

Le nombre d'œufs pondus a été soigneusement noté et leur destinée a été suivie ultérieurement durant 80 jours après la ponte. Nous avons évalué le nombre d'œufs à l'éclosion et « d'œufs dura-

(*) Pour nourrir les moustiques sur le mollusque nous brisions la partie hélicoïdale de sa coquille en mettant à nu la région de son corps qu'on peut définir comme la partie *hépato-cardiale*.

bles » dans chaque ponte que la femelle (pontes successives) a déposée au cours de sa vie et aussi dans la totalité des pontes.

Nos observations ont porté sur de nombreuses femelles et des milliers d'œufs. Les résultats seront rapportés dans un travail ultérieur.

Notons que nous attribuons dans ce travail le terme d' « œufs durables » à ceux qui présentent une torpeur physiologique après 10 jours et au delà.

Voici sommairement les résultats que nous avons obtenus :

a) Dans les pontes globales des femelles de *St. fasciata* nourries de sang humain, le nombre d'œufs durables variait de 11,96 à 41,27 o/o. Le pourcentage de ces œufs dans les pontes successives variait de 0 à 95,12. Il apparaît donc que dans la série des pontes successives on peut observer des pontes actives et inactives. Nos observations ne nous ont pas permis de constater que les dernières pontes comportent plus d'œufs durables que les premières. Une très grande irrégularité s'observe à ce point de vue.

b) Les *St. fasciata* nourris de sang de Gecko n'ont effectué que de 1 à 3 pontes. Le pourcentage des œufs durables dans les pontes successives d'insectes entretenus dans ces conditions variait de 1,33 à 15,29 o/o. Dans les pontes globales il fut de 2,07 à 8,05 o/o.

c) Les femelles de la même espèce nourries sur un lézard du genre *Calotes* qui ont déposé de 3 à 8 pontes ont présenté dans leurs pontes globales un pourcentage d'œufs durables variant de 8,70 à 58,60 o/o. Le pourcentage de ces œufs dans les pontes successives variait de 0 à 83,33 o/o. Dans ce cas comme dans celui des femelles nourries de sang humain, on n'enregistre pas une prédominance d'œufs durables dans les dernières pontes déposées par les femelles.

d) Les femelles de *St. fasciata* nourries de sang humain ont déposé de 4 à 10 pontes. Le pourcentage d'œufs durables dans la totalité des pontes variait de 4,12 à 77,55 o/o. Il variait de 0 à 100 o/o dans les pontes successives avec autant d'irrégularité que dans le cas de *St. fasciata*.

e) Les femelles de cette espèce, nourries de sang de Gecko, n'ont déposé chacune qu'une ou deux pontes et le nombre d'œufs durables variait de 2,63 à 61 o/o; il fut de 75 o/o dans la première ponte chez la femelle qui a déposé deux pontes successives.

f) Les *Stegomyia albopicta* nourries de sang de lézard du genre *Calotes* ont manifesté une fécondité plus faible que les *St. fasciata* entretenues dans les mêmes conditions ; le nombre d'œufs durables dans leurs pontes globales variait de 0,87 à 56,45 o/o et dans les pontes successives de 0 à 56,45 o/o.

g) Chez trois femelles nourries de sang de mollusque (*Achatina fulica* Ferr.) et qui n'ont déposé chacune qu'une seule ponte, les pourcentages d'œufs durables étaient de 44,68 o/o, 50 o/o et 1,4 o/o.

Il résulte de ces expériences que le sang des animaux à sang froid, que nous avons utilisé, s'avère, dans l'ensemble, moins favorable que celui de l'homme à la manifestation des diverses phases biologiques de ces insectes.

En effet, la longévité d'*Aedes ægypti* et d'*A. albopictus* nourris sur ces animaux se trouve écourtée; le nombre des repas de sang et des pontes, ainsi que le nombre global des œufs pondus sont moins importants qu'après l'ingestion de sang humain.

De ces deux espèces, seul *A. albopictus* nourri sur le mollusque a porté ses œufs jusqu'à maturité. Les *Aedes ægypti*, soumis au même régime alimentaire, sont morts dans un laps de temps variant de 4 à 7 jours, sans arriver à maturité.

Le sang des chenilles (*Sericaria mori*) s'est montré toxique pour ces deux espèces de moustiques, qui sont morts dans les 24 heures qui suivirent l'ingestion de ce sang.

Il est intéressant de comparer ces constatations avec celles de Woke (1937) qui a nourri *Aedes ægypti* sur une tortue (*Terrapene carolina*) et une grenouille (*Rana clamitans*) et qui fut une étude de la valeur nutritive comparée du sang de divers Vertébrés sur cet insecte.

Cet auteur conclut que la valeur nutritive du sang de ces animaux pour *Aedes ægypti* est égale et même supérieure à celui de certains animaux à sang chaud.

Les conclusions de cet auteur reposent sur l'étude de la ponte des femelles après un nombre limité de repas de sang. Pour évaluer le nombre d'œufs pondus en rapport avec la quantité et la qualité du sang ingéré, il ne tient compte que des deux premiers repas de la femelle.

Nos résultats, par contre, ressortent de l'étude des moustiques durant toute leur vie, en tenant compte des variations individuelles dans leur comportement biologique en général et de leur hémophagie.

Il nous semble que la valeur nutritive du sang devrait être évaluée, non seulement par l'effet exercé sur leur ponte par un nombre réduit de repas, mais surtout sur leur état physiologique en général, que l'on ne peut juger qu'en les soumettant à un régime alimentaire déterminé durant toute leur vie.

La fécondité réelle d'un insecte consiste, en effet, en la totalité d'œufs qu'il dépose dans des conditions diverses. Il ressort aussi de nos expériences que si le nombre d'œufs pondus par des femelles nourries sur les reptiles ou les mollusques est plus faible, il n'y a aucun effet appréciable sur la production d'œufs durables. La production des œufs durables par les deux espèces de stégomyies en expérience n'étant pas subordonnée à la nature du sang ingéré, on peut admettre avec Roubaud que la production de ces œufs constitue un phénomène cyclique et héréditaire qui dépend des particularités propres des femelles.

Institut Pasteur. Laboratoire de Parasitologie, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

MATHIS (M.). — Agressivité et pontes comparées du moustique de la fièvre jaune en conditions expérimentales. *C. R Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 1624-1626.
ROUBAUD (E.). — Recherches biologiques sur le moustique de la fièvre jaune *Aedes argenteus* Poiret. *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, 43 (on trouvera dans ce travail la bibliographie détaillée concernant le comportement biologique de l'*Aedes ægypti* et la production d'œufs durables par cet insecte).
TOUMANOFF (C.). — L'épreuve des précipitines appliquée à l'étude des habitudes trophiques de quelques Culicinés d'Extrême-Orient. Ce *Bull.*, 1936, 28, p. 943.
TOUMANOFF (C.). — Histoire des élevages au Tonkin de *Stegomyia fasciata* Theob. et *St. albopicta* Skuse et de *Culex fatigans* Wied. *Rev. Méd. Franç. d'Extr.-Orient*, mars 1939, n° 3.
WOKE (P. A.). — Cold blooded vertebrates as hosts for *Aedes ægypti* Linn. *Jl of Parasitol.*, 1937, 23, 310-311.
WOKE (P A.). — Comparative studies of the blood of different species of vertebrates on eggs production of *Aedes ægypti* Linn. *Amer. Jl of Trop. med.*, 17, n° 5, p. 729.

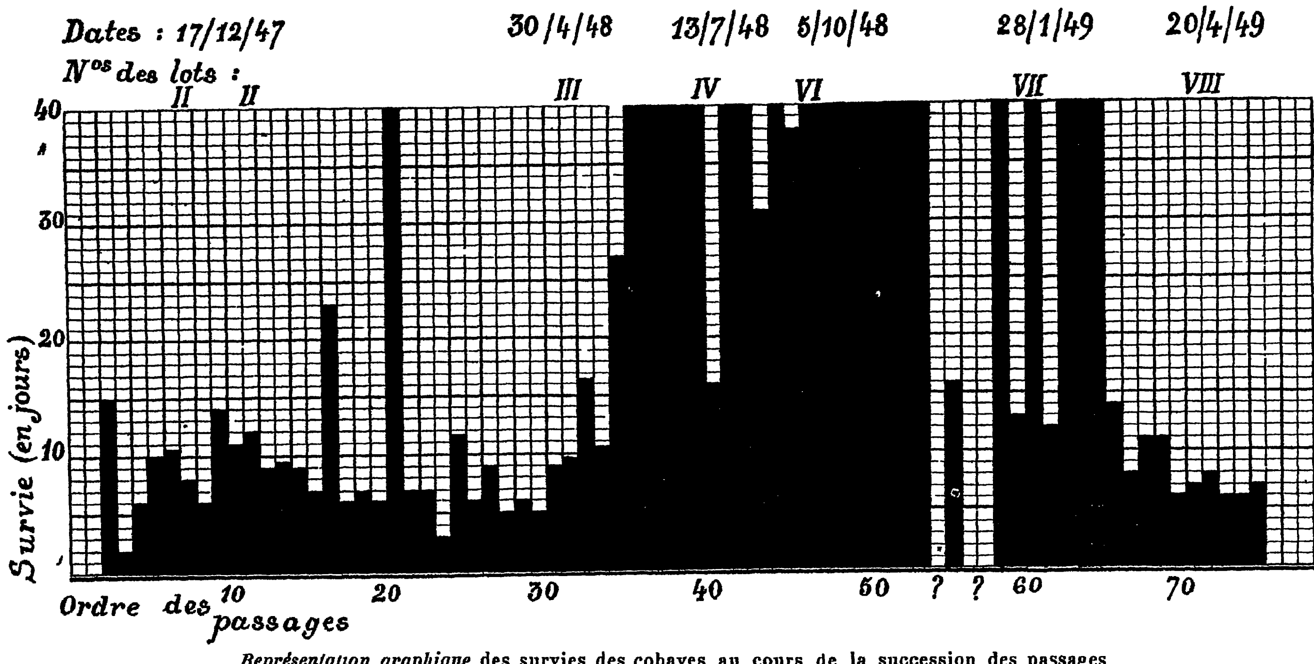
MÉMOIRES

TRANSMISSIBILITÉ ET VIRULENCE D'UNE SOUCHE DE *SPIROCHÆTA* (= *BORRELIA*) *HISPANICA*

Par J. COLAS-BELCOUR et G. VERVENT (*)

L'étude de souches de divers protozoaires conservées expérimentalement par passages de sang à sang sur des animaux sensibles a révélé fréquemment, entre autres modifications, la perte de leur adaptation à l'invertébré, leur vecteur naturel. L'un d'entre nous, en collaboration avec V. CHORINE (1-2) a montré qu'une souche du spirochète de la fièvre récurrente hispano-nord africaine (*Sp. hispanica*) entretenue en cultures, tout en conservant sa virulence ainsi que l'avaient montré en 1929 TALICE et SURRACO (3), perdait assez rapidement le pouvoir d'infecter l'arthropode qui le transmet dans la nature, *Ornithodorus erraticus* ; COLAS-BELCOUR et CHORINE avaient rapproché cette perte d'adaptation de celle constatée au cours des passages d'entretien des souches de protozoaires.

(*) Séance du 12 octobre 1949.



Représentation graphique des survies des cobayes au cours de la succession des passages (la mort des cobayes des 55e, 57e et 58e passages n'a pu être notée)

Nous nous sommes demandé quelles modifications la conservation de ce spirochète par passages successifs de cobaye à cobaye pouvait entraîner, soit dans leur virulence, soit dans leur aptitude à la transmission cyclique par l'ornithodore. On a signalé jusqu'ici sous ce rapport, que des variations dans le nombre des infections cérébrales (4) résiduelles de *Sp. duttoni* (DUBOIS et PEARSON, 1939) ou dans la pathogénicité pour l'homme (COLLIER, 1925) (5).

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposés :

1° d'étudier les variations de la virulence d'une souche de *Sp. hispanica*, isolée de l'ornithodore sur lequel elle était conservée antérieurement, au cours de ses passages successifs sur cobaye,

2° de sonder périodiquement par des essais de transmission avec de nouveaux lots d'ornithodores le pouvoir d'adaptation de cette souche,

3° reprenant en fin d'expérience ces divers lots et les nourrissant séparément sur des cobayes, de comparer la virulence des souches secondaires ainsi obtenues pour voir s'il existait un rapport entre la virulence des spirochètes du passage ayant servi à infecter les ornithodores et celle des spirochètes transmis aux animaux au cours de leur repas de sang.

I. — *Virulence de la souche de* Sp. hispanica *entretenue sur cobaye.*

Nous nous sommes adressés à la souche de *Sp. hispanica* Langeron d'origine marocaine, utilisée précédemment par l'un d'entre nous avec V. CHORINE et conservée depuis lors sur *O. erraticus* souche Corcuff également d'origine marocaine : tique et spirochète provenaient, à l'origine, du laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris.

On savait déjà que certaines souches pouvaient conserver leur virulence, pour ainsi dire indéfiniment, au cours de leurs passages, tel fut le cas, par exemple, de la souche CHIFFALO, isolée en 1933 à l'Institut Pasteur d'Alger et qui était restée virulente au bout de 12 ans après 313 passages sur cobaye (6) (E. SERGENT, 1945).

Du 4 septembre 1947, date d'isolement de la souche sur cobaye, au 13 août 1949, date à laquelle s'arrête notre expérience, 75 passages furent réalisés par inoculation cutanée de sang riche en spirochètes, généralement un chaque semaine.

Bien entendu, dans ces conditions, la virulence de la souche LANGERON s'est maintenue, l'infestation parasitaire semble toujours la même et rappelle à quelques variantes près, l'accès clinique

décrit par A. Sergent (1939) (7), soit : 2 clochers séparés par une rémission plus ou moins accusée qui, de ce fait, apparaît comme formée de 2 accès subintrants, parfois suivis d'une ou plusieurs récurrences décelables par un examen journalier du sang à l'ultramicroscope. Nous avons constaté, en outre, une variation très nette dans la mortalité des animaux inoculés. Cette variation nous la représentons dans le graphique ci-contre où nous portons en abscisse le nombre des passages et en ordonnée la survie des animaux. Pour en faciliter la représentation, nous ne détaillons que les survies de moins de 40 jours après l'inoculation, celles plus grandes, atteignant jusqu'à 316 jours, n'ayant qu'un rapport plus éloigné avec la spirochétose dans sa phase aiguë, les infections résiduelles du cerveau peuvent subsister 2 ans (A. Sergent, 1938).

Dans le cas où le passage comprenait plusieurs animaux, nous ne retenons que la survie moyenne. La courbe de la virulence serait l'inverse de celle obtenue en joignant les survies ; elle s'atténue à partir du 34e passage, devient très faible du 35e au 65e (presque tous les cobayes survivent) et à partir du 65e repasse par une phase de virulence croissante où tous les animaux meurent en moins de 14 jours. Les morts se produisent surtout au sommet ou à la chute du premier clocher de l'accès parasitaire, assez fréquemment à celle du second, beaucoup plus rarement au cours d'un troisième, d'une récurrence ou au début de la spirochétémie. La cause de cet accroissement ou diminution de la mortalité des cobayes est indépendante de la saison et des modifications qu'elle entraîne dans les conditions de milieu ou l'alimentation ; elle nous semble bien due au spirochète et non à une sensibilité particulière des animaux, car, sur ces lots de cobayes de provenances diverses selon les arrivages de l'Institut, nous n'avons retenu que ceux apparemment bien portants et d'un poids moyen de 300 à 450 g., en vue d'éviter la sensibilité bien connue du jeune âge ; la mortalité s'est avérée indépendante du poids des animaux.

D'ailleurs, en fin d'expérience nous avons observé qu'au cours d'une même période, vis-à-vis de cobayes de même origine, certaine souche secondaire sortie des ornithodores se comportait différemment des autres sous ce rapport. Les animaux morts au cours de leur spirochétose, autopsiés, présentaient une rate de taille normale, parfois légèrement hypertrophiée, mais jamais comparable à celle signalée par divers auteurs (Brumpt (8), Ashbel (9), Delpy et Rafyi) (10) chez les cobayes injectés de spirochètes du groupe *Sp. persica* et nous n'avons jamais observé d'hémopéritoine chez les nôtres.

Notre première série de passages s'est arrêtée au 76e ; bien qu'en règle générale, tout cobaye soit si sensible à *Sp. hispanica* que ce

rongeur puisse être considéré à juste titre, comme l'animal de choix pour caractériser ce spirochète, l'inoculation sous-cutanée de sang riche en spirochètes prélevé sur le 75e cobaye (R. 631) ne transmit aucune infection au cobaye neuf (R. 635). Inoculé le 14 mai 1949, ce rongeur mourut au bout d'une dizaine de jours sans avoir présenté de spirochètes dans le sang périphérique alors que les animaux des passages précédents en présentaient toujours dès les premiers jours qui suivaient leur inoculation. Le désir de poursuivre la série de nos passages et l'hypothèse que cette résistance particulière pouvait être due à une prémunition due à une contamination de laboratoire, peu vraisemblable d'ailleurs, nous incitèrent à rechercher si le cerveau de ce cobaye était virulent ou non. Une suspension du broyat de cet organe fut inoculée à 2 cobayes et 2 souris qui, suivies, restèrent négatives. Bien que nous n'ayons pu réinoculer l'animal, cette immunité exceptionnelle paraît comparable à cet « état réfractaire de naissance », cette « résistance congénitale » (*) signalée par Adler et Ashbel (11) chez 2 cobayes sur 290 inoculés de *Sp. persica* et plus récemment par A. Sergent et Richard (12) chez un seul cobaye sur 3.000 inoculés de ce même *Sp. hispanica.*

Au cours des nombreuses inoculations de ce spirochète aux cobayes ou des essais de transmission par les ornithodores, nous n'avions jamais rencontré cette immunité naturelle. En vue d'assurer la continuité de notre souche nous avons donc dû la rechercher sur le dernier cobaye survivant, en l'occurrence le cobaye (R. 610) du 65e passage, en inoculant le broyat de son cerveau à trois animaux neufs : grâce à l'infection cérébrale résiduelle, nous avons pu l'obtenir sans difficulté et il est à noter que la virulence de notre souche ainsi reprise, traduite par la mortalité des cobayes, était sensiblement comparable à celle observée précédemment pour la souche entretenue par inoculation de sang au cours des mêmes passages.

II. — *Transmissibilité de la souche par l'ornithodore.*

Cette étude a été réalisée au cours de ses divers passages avec des lots d'une trentaine de nymphes du 1er et du 2e stade de l'*O. erraticus.*

Le lot II a été nourri sur les cobayes représentant les 8e et 12e passages, le lot III sur celui du 32e, le lot IV sur celui du 40e, le lot VI sur celui du 46e, le lot VII sur celui du 60e et le lot VIII sur celui du 71e.

(*) Suivant l'expression employée par A. Sergent et Richard.

Ils furent conservés après le repas infectant pour les courtes durées à 20° C et à une humidité relative de 90 0 0 ; pour les plus longues, après un séjour de quelques jours dans ces conditions, ils furent gorgés à température plus basse (+ 22° C) et remis à 28° C, la semaine seulement qui précédait leur repas de sang.

Le lot II, 24 jours après le dernier repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta au bout de 5 jours; conservé dans les conditions mentionnées ci-dessus, il fut renourri, 447 jours plus tard, en même temps que l'ensemble des lots sur cobaye qui s'infecta le 7e jour (*souche secondaire* SII).

Le lot III, 54 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta au bout de 8 jours; conservé de même, il fut renourri 313 jours plus tard, en fin d'expérience, sur un cobaye qui s'infecta le 8e jour (*souche secondaire* SIII)

Le lot IV, 28 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui resta négatif, puis sur un second qui s'infecta au bout de 8 jours et enfin, 209 jours plus tard, sur un troisième qui s'infecta le 6e jour (*souche secondaire* SIV).

Le lot VI, 18 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta le 6e jour (*souche secondaire* SVI).

Le lot VII, 91 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta le 6e jour (*souche secondaire* SVII).

Le lot VIII, 28 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta le 10e jour (*souche secondaire* SVIII).

La souche Langeron a donc conservé son pouvoir d'adaptation pour l'ornithodore vecteur jusqu'au 71e passage et les délais d'incubation de la spirochétose transmise ne sont pas modifiés par l'ordre des passages et la conservation plus ou moins longue chez la tique.

III. — *Virulence des souches secondaires* SII, SIII, SIV, SVI, SVII, SVIII.

Cette étude a été poursuivie simultanément par passages en série sur des cobayes neufs provenant du même lot, toujours par inoculation sous-cutanée, en vue de voir s'il existait un rapport entre la virulence des spirochètes du passage ayant infecté le lot d'ornithodores et celle de la souche secondaire obtenue après leur repas de sang. Pour cette recherche, nous ne pouvons tenir compte que des premiers passages des souches secondaires, leur virulence évoluant par la suite pour son propre compte et susceptible de s'exalter ou s'atténuer, comme le faisaient remarquer Mathis et Durieux (13) dans leur étude de l'atténuation de *Sp. crocidurae* par passage sur cerveau. Dans la pratique, nous n'avons donc suivi que le cobaye ayant servi à nourrir le lot de tiques et les

4 passages suivants, mais exceptionnellement 8 pour le lot VII et 10 pour le lot VIII. Les résultats furent les suivants :

a) *Souche secondaire II* issue du lot II infecté sur le 8e et 12e passage, cobayes morts en 8 et 12 jours. *Période de virulence marquée de la souche* LANGERON.

Cobaye ayant servi au repas, mort en 15 jours après 2 accès subintrants ;

Cobaye du 1er passage, sacrifié après 44 jours, 2 accès subintrants, un récurrent ;

Cobaye du 2e passage, sacrifié après 32 jours, 2 accès subintrants, un récurrent ;

Cobaye du 3e passage, mort après 12 jours, après un accès ;

Cobaye du 4e passage, sacrifié après 36 jours, 3 accès subintrants.

b) *Souche secondaire III* issue du lot III infecté sur le 32e passage (cobaye mort après 13 jours, *période de virulence marquée de la souche*).

Cobaye ayant servi au repas du lot III sacrifié le 45e jour ; 2 accès séparés par une rémission totale ;

Cobaye du 1er passage, sacrifié après 34 jours, 2 accès subintrants séparés des premiers par une rémission totale ;

Cobaye du 2e passage, mort en 11 jours, à la fin d'un 2e accès subintrant ;

Des cobayes du 3e passage, l'un mort en 9 jours à l'acmé du 1er accès, l'autre sacrifié après 32 jours, après avoir présenté 2 accès subintrants ;

Cobaye du 4e passage, sacrifié après 39 jours, 2 accès subintrants et 2 récurrents nets.

c) *Souche secondaire IV*, issue du lot IV infecté sur le 40e passage (cobaye sacrifié après 44 jours, *période d'atténuation de la souche*).

Cobaye ayant servi au repas du lot IV, sacrifié le 46e jour, 3 accès subintrants ;

Cobaye ayant servi au repas du lot IV, sacrifié le 46e jour, 3 accès subintrants et un récurrent ;

Cobaye du 1er passage, sacrifié le 43e jour, 2 accès séparés par une rémission totale, 2 autres accès secondaires ;

Cobaye du 2e passage, mort en 6 jours, à l'acmé du 1er accès ;

Cobaye du 3e passage, sacrifié le 15e jour, 3 accès subintrants plus 1 accès secondaire ;

Cobaye du 4e passage, mort en 6 jours à la fin du 1er accès.

d) *Souche secondaire VI*, issue du lot VI infecté sur le 46e passage (cobaye ayant survécu 38 jours, *période d'atténuation de la souche*).

Cobaye ayant servi au repas du lot VI, sacrifié après 41 jours, 2 accès subintrants et un récurrent ;

Cobaye du 1er passage, 2 accès subintrants, mort le 13e jour à la fin du second ;

Cobaye du 2e passage, sacrifié le 35e jour, 3 accès subintrants ;

Cobaye du 3e passage, sacrifié le 40e jour, 3 accès successifs séparés par une rémission totale et un récurrent ;

Cobaye du 4e passage, mort le 36e jour, après 3 accès subintrants et un récurrent.

e) *Souche secondaire VII*, issue du lot VII infecté sur le 60e passage (cobaye mort le 13e jour, cependant la souche était dans une *période de*

virulence plutôt atténuée, les 59e et 61e passages ayant survécu respectivement 52 et 41 jours).

Cobaye ayant servi au repas du lot VII, sacrifié le 40e jour, 3 accès subintrants, mort le 21e jour, à l'acmé du 3e ;

Cobaye du 3e passage, sacrifié le 38e jour, 2 accès subintrants et un récurrent ;

Des cobayes du 4e passage, l'un après 2 accès subintrants, mort le 15e jour, à l'acmé du 2e; l'autre, le 15e jour, également au cours d'un 2e accès subintrant ;

Cobaye du 5e passage, mort le 11e jour, à la fin du 1er accès ;

Cobaye du 6e passage, mort le 11e jour, à la fin du 1er accès ;

Cobaye du 7e passage, mort le 7e jour, à l'acmé du 1er accès ;

Cobaye du 8e passage, mort le 4e jour, au début du 1er accès.

f) *Souche secondaire VIII*, issue du lot VIII infecté sur le 71e passage (cobaye mort le 7e jour en *période de virulence nettement croissante de la souche*).

Cobaye ayant servi au repas du lot VIII, 2 accès subintrants, mort le 26e jour, à la fin du 2e;

Cobaye du 1er passage, mort le 22e jour, 3 accès dont les deux premiers subintrants ;

Cobaye du 2e passage, mort le 5e jour, à l'acmé d'un 1er accès;

Cobaye du 3e passage, 2 accès subintrants, mort le 8e jour, au début du 2e;

Cobaye du 4e passage, 2 accès subintrants, mort le 12e jour, à l'acmé du 2e ;

Cobaye du 5e passage, 2 accès subintrants, mort le 11e jour, à la fin du 2e ;

Cobaye du 6e passage, mort le 5e jour, au début du 1er accès ;

Cobaye du 7e passage, mort le 7e jour, à l'acmé du 1er accès ;

Cobaye du 8e passage, a survécu après avoir présenté 3 accès nets ;

Des cobayes du 9e passage, l'un mort le 4e jour, au début du 1er accès, le second mort le 6e jour, au cours du 1er accès, le troisième a survécu après 2 accès subintrants ;

Cobaye du 10e passage, a survécu après 2 accès subintrants.

Les souches secondaires SII (3 survies (*), 2 morts en 12 et 15 jours) et SIII (4 survies, 2 morts en 9 et 11 jours), bien que provenant d'ornithodores infectés par des spirochètes des 8, 12 et 32e passages appartenant à une période de virulence marquée, sont donc sensiblement comparables aux souches IV (3 survies, 2 morts au 6e jour), SVI (4 survies, 1 mort au 13e jour) et SVII (3 survies, 7 morts au 4e, 7e, 11e, 15e et 21e jour) issues d'ornithodores infectés par des spirochètes des 40e et 46e passages appartenant à une période de virulence atténuée. Il semble donc que l'évolution des spirochètes chez l'ornithodore aboutisse à un retour aux conditions de virulence voisines de celle où nous les rencontrons dans la nature.

La souche secondaire VIII (tout d'abord 10 morts, puis 3 survies

(*) Ayant survécu 1 mois à l'inoculation.

qui indiquent une atténuation finale), issue de tiques infectées sur le 71e passage en période de virulence croissante, semble faire exception ; il faut noter cependant que les premiers cobayes de passage sont morts en 26 et 22 jours et ont ainsi survécu plus longtemps que celui du 71e passage et ceux qui l'encadrent, la virulence aurait déjà évolué vers un retour à la normale, aboutissant à une souche secondaire dont l'exaltation rapide aux passages suivants (2 à 8) est peut-être en rapport avec le peu de jours séparant le repas de sang infectant les ornithodores et celui devant assurer la transmission (38 jours).

En résumé, nous avons suivi une souche de *Sp. hispanica* isolée de l'*O. erraticus* et transmise en série par inoculation sous-cutanée de cobaye à cobaye pendant 2 ans, au cours de 75 passages.

Nous avons constaté que sa virulence, traduite par la mortalité des animaux, variait : d'abord très accusée du 1er au 34e passage, elle s'atténuait du 35e au 65e, puis réaugmentait jusqu'au 79e. Cette variation, indépendante de la saison et des modifications dans les conditions physiques des animaux ou de leur alimentation qu'elle entraîne, n'était pas non plus en rapport avec le poids ou l'âge des animaux. Au cours de ces passages, nous avons observé un cas d'immunité naturelle du cobaye que nous rapprochons des deux signalés par Adler et Ashbel pour *Sp. persica* et par A. Sergent et Richard pour *Sp. hispanica*.

A plusieurs reprises (8e, 10e, 32e, 40e, 46e, 70e, 71e passages), nous avons constaté que cette souche conservait son aptitude à être transmise cycliquement par les ornithodores.

Les souches secondaires de spirochètes issues de ces transmissions, suivies à leur tour dans leurs premiers passages, se sont montrées d'une virulence comparable, bien que les lots d'ornithodores qui leur avaient donné naissance, se soient infectés sur la souche primitive au cours de périodes de virulence nettement différente ; exception est faite toutefois pour la souche issue du lot de tiques nourri sur le 71e passage, l'un des derniers, dont la virulence plus marquée est peut-être due à la courte durée de sa conservation chez l'ornithodore.

Institut Pasteur.
Laboratoire de Parasitologie, Paris.

Bibliographie

(1) Colas-Belcour (J.) et Chorine (V.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1943, 217, p. 35-36.
(2) Chorine (V.) et Colas-Belcour (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, f. 9-10, p. 383-388.

(3) TALICE (R. V.) et SURRACO (N.). — *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1929, **7**, f. 2, p. 133-139.
(4) DUBOIS (A.) et PEARSON (Y.). — *C. R. S. Biol.*, 1939, **130**, p. 1379-1381.
(5) COLLIER. — *Deut. Med. Woch.*, 1925, **51**, p. 137.
(6) SERGENT (E.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1945, **23**, f. 4, p. 245-248.
(7) SERGENT (A.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1938, **61**, f. 3, p. 217-254.
(8) BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*, 5e édition, 1936, p. 130.
(9) ASHBEL (R.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1949, **42**, f. 4, p. 409-410.
(10) DELPY (L.) et RAFYI (A.). — *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1939, **17**, f. 1, p. 45-61.
(11) ADLER (S.) et ASHBEL (R.). — *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1937, **31**, f. 1, p. 89-104.
(12) SERGENT (A.) et RICHARD (H.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1942, **20**, f. 4, p. 298.
(13) MATHIS (C.) et DURIEUX (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, **24**, f. 2, p. 150-153.

A PROPOS DES NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE L'AMIBIASE

Par J. CANET (*)

Les commentaires de M. M. RIOU concernant les nouveaux traitements de l'amibiase, récemment publiés dans ce *bulletin* (n° 3-4, mars-avril 1949) confirment pleinement nos propres idées sur l'utilisation pratique des alcaloïdes de l'*Holarrhena Floribunda*, telles que nous les avons exposées dans une note qui vient de paraître dans la *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie* (J. CANET) : Essais sur le traitement de l'amibiase intestinale aiguë en Indochine par la conessine et par les extraits totaux de l'*Holarrhena Floribunda*. Incidents thérapeutiques) que nous résumerons ici succinctement :

Dans ce travail, nous avons rapporté les résultats obtenus dans notre service de l'Hôpital de Quanloi (Cochinchine) de juillet 1948 à mars 1949 sur 35 malades (33 Vietnamiens dont deux enfants de 6 à 8 ans et deux Européens) atteints d'amibiase aiguë de moyenne gravité : première crise connue ou récidive avérée, avec 6 à 20 selles glaireuses sanguinolentes quotidiennes, présence d'amibes hématophages et parfois de kystes. Ces malades étaient divisés en trois groupes distincts :

(*) Séance du 12 octobre 1949.

— dans un premier groupe, dix malades ont reçu du chlorhydrate de conessine (Roquessine);
— dans un second groupe, dix autres malades ont reçu du bromhydrate de conessine (Roquessine);
— enfin un troisième groupe, comportant 15 malades, a été traité par des extraits totaux d'*Holarrhena Floribunda* (Holarrhène).
La posologie moyenne employée était la suivante :

a) *pour la conessine* (chlorhydrate ou bromhydrate) : 0 g. 50 soit 5 cachets de 0 g. 10 par jour, pendant 6 à 8 jours chez l'adulte (poids moyen 50 kg.) et 0 g. 20 (2 cachets) pendant 4 jours consécutifs, chez l'enfant, en deux ou trois fois dans la journée.
b) *pour les extraits totaux* : 0 g. 40 (soit 8 pilules) par jour en deux ou trois prises, pendant une semaine, chaque pilule étant dosée à 0 g. 052 d'extrait mou d'*Holarrhena Floribunda*.

Dans l'exposé des résultats il convient de distinguer d'une part l'efficacité proprement dite des nouveaux produits et d'autre part leur répercussion sur l'organisme.

I. — Efficacité de la conessine et des extraits totaux

Ces alcaloïdes, ainsi que l'ont bien vu tous les auteurs qui les ont expérimentés avant nous, sont d'une efficacité incontestable, au moins aussi marquée que celle de l'émétine injectable dans le traitement de la dysenterie aiguë :

a) *avec la conessine* : résultats très satisfaisants, sensiblement identiques pour le chlorhydrate et le bromhydrate. Sur 20 malades, en dehors d'un échec chez un enfant et de deux traitements interrompus, nous avons enregistré 17 guérisons cliniques, presque toutes en moins de quatre jours.
b) *avec les extraits totaux* : mêmes résultats excellents chez tous nos malades (15 cas), à savoir diminution du nombre des selles à partir du 2e jour, apparition de selles pâteuses le plus souvent dès le 3e (4 cas) ou le 4e (8 cas), retour à des selles normales, comme aspect et comme nombre, presque toujours avant le 6e jour, amibes et kystes disparaissant également dans la majorité des cas du 3e au 4e jour.

A la dose de 0 g. 40 par jour chez l'adulte, les extraits totaux nous semblent plus efficaces et surtout d'une action plus régulière que la conessine;
En outre, extraits totaux et conessine ont également une action très nette sur les trichomonas; par contre ils n'en ont aucune sur

les schizontes et les gamétocytes des différentes variétés d'hémato-zoaires du paludisme, ni sur les ascaris, ankylostomes, anguillules, giardias et tricocéphales.

II. — Incidents thérapeutiques

Si tous les expérimentateurs sont d'accord sur l'efficacité de la conessine, la plupart reconnaissent également la haute proportion d'incidents thérapeutiques qu'elle provoque : c'est ainsi que 84 o/o des maladies traités par G. Lavier, R. Crosnier et F. Merle ont présenté des troubles variés en cours de traitement. Mais jusqu'ici ces troubles ont été presque constamment décrits comme bénins, passagers, cédant aux barbituriques, sans conséquences lointaines et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Or, à ce double point de vue, fréquence et gravité des incidents thérapeutiques, nos constatations diffèrent notablement des précédentes. En effet, il ressort de nos essais indochinois, que si la conessine est assez souvent relativement bien tolérée, elle peut entrainer parfois des symptômes d'une telle gravité qu'il nous paraît indispensable d'y insister : aussi bien est-ce dans ce but que nous avons envisagé la publication de la note dont nous donnons ici le résumé.

Parmi nos malades vietnamiens, ouvriers agricoles passablement frustes, 20 o/o ont présenté des troubles sérieux, lesquels, dans la moitié des cas, étaient même très alarmants ; nous avons décrit en détail dans ce domaine deux cas particulièrement graves, l'un survenu chez un adulte européen, l'autre chez une femme annamite de 31 ans. Chez ces deux malades les symptômes déclanchés du 2e au 3e jour par la conessine, malgré le gardénal, ont revêtu un aspect dramatique (troubles du caractère, angoisse, agitation, insomnie, rêves très pénibles, excitation génitale, tremblements, sensation de mort imminente, idées de persécution, bouffées délirantes, tics durables, confusion mentale, etc...) et ont nécessité d'une façon impérative la suspension du traitement.

L'étude de ces deux cas nous a montré en outre que :

— le gardénal *per os* est insuffisant pour juguler le syndrome neuro-psychique provoqué par la conessine, lorsqu'il affecte une allure tant soit peu sérieuse.

— les troubles dus à ce produit, en dépit du traitement adjuvant, peuvent être durables et se prolonger pendant plusieurs semaines, voire pendant plusieurs mois, avec séquelles neuro-musculaires persistantes, c'est-à-dire, en définitive, comporter pour le patient, en lui interdisant tout travail, des conséquences graves d'ordre

individuel et social, absolument hors de proportion avec la bénignité relative de l'affection initiale.

A cet égard, le cas de notre malade vietnamienne est particulièrement démonstratif : l'absorption de 1 g. 20 de conessine en trois jours, a entraîné, chez cette femme, atteinte primitivement d'une amibiase intestinale banale, l'apparition d'un véritable état démentiel pendant plus de deux mois, qui nous a fait envisager un moment une hospitalisation dans un asile psychiâtrique ; en outre 5 mois après l'arrêt du traitement elle offrait encore des séquelles nerveuses indubitablement liées à celui-ci. Ces troubles ne sont pas imputables à la toxicité proprement dite de l'alcaloide, qui nous paraît faible puisqu'un nombre important d'individus supportent fort bien des doses supérieures à celles qui déterminent électivement des accidents graves chez certains autres malades prédisposés, nerveux ou plus évolués, possédant un système neuro-végétatif instable ou particulièrement sensible, ce qui est courant chez les vieux coloniaux (amibiase chronique, paludéens, femmes atteintes de troubles endocriniens, etc...).

Enfin chez un autre malade traité plus récemment, la conessine dut également être supprimée sans discussion possible, le sujet, un Européen, ayant présenté, en plus des signes cliniques auxquels nous venons de faire allusion, une nette tendance à l'auto-destruction : ce dernier danger a d'ailleurs été observé à plusieurs reprises par des praticiens saïgonnais.

De tels faits sont loin d'être exceptionnels avec le chlorhydrate ou le bromhydrate de conessine, encore que ce dernier semble être un peu moins nocif. Il est par contre incontestable que les incidents sont très nettement moins fréquents et moins graves avec les extraits totaux (Holarrhène) ce qui est peut être simplement dû au fait que ces derniers contiennent une dose relativement faible de conessine pure puisque la posologie quotidienne des extraits totaux ne dépasse pas 0 g. 40 au maximum (8 pilules) de telle sorte que le malade n'absorbe ainsi que 0 g. 24 de conessine au lieu de 0 g. 50, dose journalière moyenne de ce dernier produit lorsqu'on le prescrit sous forme de chlorhydrate ou de bromhydrate. Il serait d'ailleurs fort intéressant à notre avis de connaître les propriétés pharmacodynamiques des alcaloïdes, autres que la conessine contenus dans ces extraits, tels que holarrhène, kurchicine, isoconessine, conessidine, etc.

Depuis la rédaction de la note que nous venons de publier, de nouveaux essais encore inédits nous ont permis, en portant à 34 le nombre des cas traités par la conessine (chlorhydrate ou bromhydrate) et à 38 ceux traités par les extraits totaux (en tout 72 malades : 66 Vietnamiens et 6 Européens) de préciser les points

suivants sur lesquels nous sommes dans l'ensemble également d'accord avec M. M. Riou.

1° En ce qui concerne la fréquence comparative des incidents thérapeutiques dus à la conessine et aux extraits totaux, nous estimons jusqu'à nouvel ordre que, au moins chez les sujets vietnamiens et pour des doses habituellement conseillées .

a) *Avec la conessine :* 60 o/o des malades supportent bien ce médicament, 18 à 20 o/o présentent des troubles notables, mais relativement bénins et 20 à 22 o/o des accidents sérieux ou graves parmi lesquels 10 o/o nécessitent catégoriquement l'arrêt du traitement en dépit d'une thérapeutique adjuvante par le gardénal.

b) *Avec les extraits totaux :* au maximum 20 o/o d'incidents dont 8 à 10 o/o relativement sérieux et 2 à 3 o/o seulement nécessitant vraiment la suspension du médicament.

2° En ce qui concerne la qualité des incidents observés on peut distinguer parmi eux assez facilement :

a) *Des incidents précoces*, survenant au cours des deux premiers jours, qui semblent traduire un conflit entre le médicament et le parasite, ce qui n'est peut-être pas sans analogie avec ce que l'on remarque dans le même ordre d'idée chez les porteurs de microfilaires — et chez eux seulement — traités par l'Hétrazan ; asthénie, céphalée, douleurs abdominales, ballonnement intestinal, pesanteur gastrique, diarrhée légère, tachycardie, etc.

b) *Des incidents plus tardifs* et aussi plus graves, qui apparaissent en général à partir du 3e jour (après ingestion de 1 g. à 1 g. 50 de conessine) : sécheresse des muqueuses, état saburrhal des voies digestives, tremblements du type parkinsonnien, mydriase avec parésie de l'accommodation (très marqué à partir de la 48e heure dans un cas d'auto-observation) et surtout insomnie et excitation psychique, onirisme intense à tendance érotique, manifestations qui peuvent prendre, comme nous l'avons vu, une allure très impressionnante et revêtir l'aspect d'un véritable délire, avec hallucinations, excitation, syndrome démentiel, dédoublement de la personnalité, tendance au suicide, etc. Ces troubles nous paraissent manifester une libération de l'action orthosympaticomimétique. Il convient d'ailleurs de signaler après M. M. Riou que, chez certains sujets, les extraits totaux à dose modérée (3 à 5 pilules par jour) provoquent au contaire, probablement en stimulant l'orthosympathique, une réaction favorable : un de nos malades européen a présenté un cas particulièrement démonstratif à cet égard ; 5 pilules quotidiennes d'holarrhène ont déterminé chez lui, avec une légère excitation cérébrale, une lucidité intellectuelle et une augmentation de la puissance de travail analogues à celles obtenues avec des doses modestes de sulfate de phényl-amino-propane.

Par ailleurs, si nous n'avons pas jusqu'ici l'expérience des traitements répétés par la conessine, par contre, dans 2 cas, des cures d'extraits totaux à doses modérées (4 à 6 pilules par jour pendant 6 à 7 jours) renouvelées à 10 ou 15 jours d'intervalle nous ont paru fort bien supportées, les troubles observés, d'ailleurs relativement bénins, semblant même s'amender progressivement au cours de la 2e et de la 3e cure.

3° La fréquence et la gravité des incidents thérapeutiques dus à la conessine nous ont incité à utiliser de préférence les extraits totaux, au moins aussi efficaces et nettement moins dangereux. En outre, les doses généralement préconisées jusqu'ici pour ces derniers nous sont apparues peu à peu comme sensiblement *trop élevées* : nous prescrivons actuellement pour un adulte 5 à 6 pilules d'holarrhène par jour pendant 6 à 8 jours, ou encore, ainsi que le suggère M. M. Riou, une cure à dose progressive : 3 pilules le premier jour, 4 le second, 5 ou 6 les 5 ou 6 jours suivants, en tout 32 à 45 pilules en une semaine pour un asiatique de 50 kg. Dans ces conditions, les résultats sont satisfaisants et les incidents réduits dans une large mesure. De même, dans les cas plus rares où nous avons encore recours à la conessine (traitement d'attaque de certaines formes aiguës) nous réduisons le plus souvent les doses habituelles à 0 g. 40 où même 0 g. 30 par jour (2 g. 50 à 4 g. au total pour une série complète).

En définitive il est hors de question pour nous de dénigrer systématiquement ce mode de traitement, bien au contraire puisque, si nous évitons en général de prescrire la conessine nous utilisons néanmoins depuis 10 mois, d'une façon courante, les extraits totaux d'*Holarrhena floribunda* dans notre pratique hospitalière indochinoise. Nous avons cru seulement opportun, dans le même esprit que M. M. Riou, d'attirer l'attention des praticiens de l'Union Française sur la gravité possible des incidents relevant de cette thérapeutique et de leurs répercussions individuelles ou sociales, incidents qu'il convient de ne pas sous-estimer ainsi qu'on semble l'avoir trop souvent fait jusqu'ici.

En résumé, nous estimons qu'on peut concevoir actuellement l'emploi de ces produits de la façon suivante :

1° Utiliser de préférence, pour les cas courants, les extraits totaux au lieu de la conesssine et de toute façon *à des doses* moins élevées que celles préconisées primitivement.

2° Ne pas considérer, loin de là, l'émétine comme un médicament périmé : elle conserve la première place dans le traitement des dysenteries graves, aiguës ou chroniques (seule ou associée avec les sulfamides et la pénicilline). D'autre part, comme nous l'ont montré quelques essais récents, l'association émétine injectable-holarrhène semble offrir de réels avantages ; l'avenir nous dira dans quelle mesure cette thérapeutique double est à retenir. Mais nous ne croyons pas que les nouveaux alcaloïdes constituent une médication définitivement stérilisante : nous commençons à observer en effet quelques rechutes chez nos premiers malades traités au début de l'année.

3° Prendre des précautions spéciales pour tout traitement par les extraits totaux, et. à plus forte raison, par la conessine, entre autres :

— nécessité d'un examen médical approfondi de chaque malade (dystonie neuro-végétative, éthylisme, etc...) avant et après la cure

(conséquences sociales pour certains sujets : chauffeurs, aviateurs, etc.) ;

— nécessité de réserver cette thérapeutique en milieu hospitalier ou à des sujets soumis à un contrôle médical rigoureux et, surtout dans les pays tropicaux, de ne pas confier ces alcaloïdes à des infirmiers plus ou moins compétents ;

— enfin, apporter le plus grand soin à mettre au point une *thérapeutique palliative :* à ce sujet, nous avons vu que le gardénal, même à haute dose, est souvent insuffisant ; il semble par contre, qu'on puisse attendre beaucoup des *anti-histaminiques de synthèse* pour remédier aux troubles dus à la conessine. Notre expérience est encore insuffisante à cet égard, mais nous ne saurions passer sous silence 3 essais récents, à l'aide du 3277 R. P. (Phénergan) qui se sont traduits par 3 succès : dans 2 cas, des troubles déclanchés d'une part par la conessine, d'autre part par les extraits totaux, ont été jugulés par deux comprimés de phénergan par jour et dans un autre cas, chez un malade ayant déjà présenté des troubles sérieux après un premier traitement par le chlorhydrate de conessine, une 2e cure de ce dernier produit fut parfaitement supportée quand le sujet ingéra 0 g. 075 (3 comprimés) puis 0 g. 050 (2 comprimés) par jour de phénergan. Les anti-histaminiques de synthèse semblent donc bien capables dans la plupart des cas, non seulement de juguler le syndrome réactionnel habituel mais encore de prévenir celui-ci, ce qui ne veut certes pas dire que les individus traités par la conessine puissent être laissés sans surveillance ; les précautions préconisées plus haut restent entièrement valables, mais cette thérapeutique adjuvante permet d'envisager avec plus d'optimisme l'avenir des nouveaux produits anti-amibiens qui, en définitive, pour être efficaces, n'en restent pas moins des produits délicats à manier.

Discussion.

M. L.-R. Montel. — Il résulte en définitive des faits exposés que l'*Holarrhena floribunda* est peu toxique aux doses moyennes, que la posologie de la conessine doit être considérablement diminuée 0,20 à 0,30 par jour maximum si l'on veut éviter les accidents, que ces accidents sont très atténués par les antihistaminiques de synthèse (Phenergan) et enfin que l'émétine conserve ses positions acquises.

Je me permettrai de signaler à nos collègues deux communications récentes sur les accidents de la conessine : 1° Psychose grave au cours du traitement d'une amibiase chronique par la conessine, Pagès, M. Janbon, L. Bertrand et J. Salvang ; 2° Réactions psychomotrices à l'administration de la conessine dans l'amibiase chronique, M. Janbon et R. Loubatières (Soc. des Sc. Méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 10 juin 1940).

M. Ployé. — Les incidents psycho-moteurs observés parfois chez des prédisposés au cours du traitement par la conessine sont plus rares avec le bromhydrate qu'avec le chlorhydrate.

D'autre part il ne semble pas douteux que la posologie établie au début par les médecins de Dakar soit trop élevée. Il convient donc de tâter la susceptibilité du malade en prescrivant d'abord des doses moindres (doses pour enfants par exemple).

Enfin les antihistaminiques tels que le phénergan ont permis aux médecins de l'Hôpital Grall à Saigon (D[r] Porie) de supprimer pratiquement toute manifestation fâcheuse d'excitation cérébrale. Les tremblements eux-mêmes peuvent être amendés par les médicaments antiparkinsoniens à action di-encéphalique.

Dans ces conditions et l'expérience aidant, la conessine constitue une arme très efficace et non dangereuse à opposer à l'amibiase surtout lorsqu'il y a lieu de redouter la toxicité de l'émétine ou que celle-ci reste inopérante.

Cette médication est parfaitement applicable aux enfants qui du reste la supportent beaucoup mieux que les adultes ainsi que l'a constaté M. Merle dans une douzaine de cas traités par lui à Brazzaville.

M. Riou. — Je suis reconnaissant à M. Caner d'apporter un nombre important d'observations qui lui ont permis d'aboutir à des conclusions qui confirment celles que j'avais formulées à la séance de novembre 1948 de notre Société.

J'ai, moi aussi, continué l'expérimentation des extraits totaux d'*Holarrhena floribunda*, ainsi que de la conessine administrée à doses moins élevées que celles qui ont été préconisées jusqu'à maintenant. J'estime que la dose totale administrée a plus d'importance que la dose quotidienne et que le traitement doit être conduit par cures suffisamment prolongées et fréquemment répétées.

Avec cette technique, je n'ai constaté que des incidents minimes que j'avais déjà signalés l'an dernier. Mais je n'en observe pour ainsi dire plus depuis que je fais prendre en même temps aux malades des antihistaminiques de synthèse du type Phénergan, à la dose de 25 à 75 mg. par jour, à prendre surtout au repas du soir. On supprime ainsi les inconvénients les plus désagréables du traitement par la conessine ou par les extraits totaux de l'*Holarrhena floribunda*.

J'ai suggéré, au début de l'année, l'intérêt de cette association thérapeutique à notre collègue R. Crosnier qui en a fait mention dans une communication présentée avec ses collaborateurs à la séance du 18 mai 1949 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en me citant fort courtoisement. Dans un article du *Paris Médical* du 25 juin 1949, il insiste à nouveau sur l'intérêt de cette

association qui tend à se généraliser, et je vois avec satisfaction que M. CANET utilise également cette technique avec profit.

Dans le deuxième numéro de juin 1949 de la *Gazette Médicale de France*, j'ai fait paraître mes premières constatations concernant l'emploi conjugué des extraits totaux d'*Holarrhena floribunda* ou de conessine et des antihistaminiques type Phénergan.

J'ai aussi utilisé avec avantage la calcithérapie par voie veineuse, ainsi que l'avait préconisée R. CROSNIER. Je prescris aussi les vitamines C et D^2, cette dernière à hautes doses.

L'administration de vitamine D^2 m'a paru en effet particulièrement utile, car les amibiens chroniques présentent fréquemment des troubles d'absorption intestinale du calcium ; mais nous en arrivons ainsi au traitement du terrain qui, tout en étant extrêmement important, déborde le cadre de la thérapeutique amœbicide que nous envisageons ici.

En attendant un nouvel exposé des observations que j'ai faites et que je me propose de présenter bientôt, je tiens à préciser à nouveau mes préférences pour l'emploi des extraits totaux d'*Holarrhena floribunda* que je considère comme beaucoup plus maniables que la conessine, ils sont mieux tolérés et ont continué à me donner des résultats thérapeutiques extrêmement satisfaisants depuis un an et demi.

SUR L'EMPLOI DU PARA-(2-4-DIAMINO-3-TRIAZYNIL 6) ARSINO-OXYDE PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE DANS LE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE

Deuxième note : Produit employé à la dose de 1 mg. 5 kg.

Par J. CECCALDI, H. ARNOULT, A. PELLISSIER (*)

Poursuivant nos essais de traitement nous avons employé le 3.177 RP à la dose journalière de 1 mg. 5/kg. utilisant pour cela sa solution à 2,5/100 dans le propylène-glycol, livrée en ampoules de 3 cm^3 qui contiennent ainsi 75 mg., soit la quantité nécessaire pour une injection chez un malade pesant 50 kg.

Nos malades ont reçu le produit par voie intraveineuse en 2 séries d'une semaine chacune séparées par un intervalle d'un mois. Le contrôle de fin de cure s'est fait de 10 à 15 jours après la seconde série.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

Pour les besoins de l'expérimentation, les contrôles sanguins ont été relativement nombreux dans l'intervalle séparant les deux séries ; nous avons même procédé pendant ce temps, dans chaque cas, à une ponction lombaire de contrôle 15 jours après la fin de la première série.

Nous nous sommes aidés enfin du 3.606 RP (**) soit pour réduire les accidents toxiques découlant du traitement soit pour prévenir ceux-ci et le continuer. Ce produit ou thiomalate disodique répond à la formule suivante :

$$\mathrm{NaOOC-CH_2-\underset{\displaystyle SH}{\underset{|}{CH}}-COONa} \qquad \mathrm{C_4H_4O_4SNa_2} = 194$$

il est présenté en ampoules de 2 cm³ d'une solution aqueuse à 50 o/o additionnée de 5 o/o de novocaïne (boîtes de 10 ampoules) et chaque ampoule renferme 1 g. de thiomalate disodique et 0 g. 10 de novocaïne.

Nous avons injecté 3 ampoules par jour, une toutes les 5 heures par voie intraveineuse, chaque ampoule étant diluée au préalable dans 9 cm³ d'eau physiologique.

Dix malades au total tous atteints de méningo-encéphalite ont été traités de la sorte et le plus ancien est maintenant suivi depuis 3 mois seulement. Nos résultats ne sont ainsi que des « résultats immédiats » et nous ne saurions présager du devenir de nos malades ni des résultats dans le temps qui seuls devront être retenus.

Dans de telles conditions il nous a paru utile néanmoins de rapporter nos observations en les résumant et les faisons suivre de quelques commentaires sur la tolérance du produit et son activité.

OBS. 1. — Kous... F. 4.978, H. 26 ans, 46 kg. 850 du 2-12-1948
Au dépistage (1) : Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *70-0,40-OT*.
1re série du 8-12-48 au 15-12-48 : 2 cm³ 80 du produit par jour pour un poids de 46 kg. 500
8-12-48 (avant traitement) : urines : albumine = néant.
Examens : 16-12-48 : 3/C = OT, G = O.
27-12-48 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *20-0,35-OT*.
Benjoin : 002.222.222.210.000.0.
7-1-49 : 3/C = OT, G = O Gl = OT, puis du 7-1 au 12-1-49, GE = OT.
15-1-49 : 3/C = OT, G = O.

(**) Ce produit préparé par les laboratoires Rhône-Poulenc a été mis également à notre disposition par le docteur DE MARQUEISSAC du Service des Recherches thérapeutiques de « Specia » auquel nous exprimons notre vive gratitude.

(1) Gl : suc ganglionnaire, Sg : sang, 3/C : triple centrifugation, G : réaction de GATÉ, Pst. : ponction sternale, L. C.-R. : liquide céphalo-rachidien.

Urines : 0,25 o/oo d'albumine, culot = débris épithéliaux, leucocytes et cristaux d'oxalate de chaux.

2e série du 16-1-49 au 22-1-49 : le poids a passé à 48 kg. 500 et le malade reçoit chaque jour 2 cm³ 90 du produit.

Examens : 18-1-49 : urines (3e jour du traitement, 2e série).

Albumine = 0,15 o/oo ; culot = mêmes constatations.

23-1-49 : urines : albumine = 0,10 o/oo.

31-1-49 : urines : albumine = traces.

3-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *19-0,22-OT.*

Benjoin : 002.212.210.000.000.0 légèrement mais favorablement modifié.

9-2-49 : 3/C = OT, G = O.

25-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *11-0,22-OT.*

Benjoin : 002.102.210.000.000.0

OBS. 2. — N'KOUK... AUG... F. 4.982, H. 32 ans, Bacongo, dépistage le 10-12-48, 67 kg. 100, Gl = OT, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *250-0,65 — + T.*

Benjoin : 222.222.222.000.000 0.

Hébétude, adynamie, se déplace difficilement et doit être soutenu.

1re série du 14-12 au 20-12-48 : 4 cm³ du produit sont injectés chaque jour.

Examens : 15-12-48 : urines : albumine = 0.

27-12-48 : 3/C = OT, G = O

28 au 31-12 : GE = OT.

31-12-48 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *33-0,45-OT.*

Benjoin : 112.222.222.100.000.0 non modifié.

7-1-49 : 3/C = OT puis du 11 au 15-1-49, GE = OT.

19-1-49 : urines : albumine = 0 ; culot = cellules épithéliales, leucocytes.

2e série du 20 au 26-1-48 : le poids oscille entre 67 kg. 200 et 68 kg. 140 et il est injecté de 4 cm³ à 4 cm³ 09 du produit par jour.

Le 22-1-49 : diarrhée à 2 reprises au cours de la nuit.

Examens : 24-1-49 : urines : albumine = 0 ; culot sans changement.

31-1-49 : 3/C = OT, G = O.

7-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *4-0,38-OT.* Etat général nettement amélioré.

2-4-49 : 3/C = OT, G = O.

11-4-49 : 3/C = OT, L. C.-R. = *4-0,40-OT.*

Benjoin : 012.112.211.000.000.0 légèrement mais favorablement modifié.

N'KOUK... AUG... F. 4.982.

N'KOUK est revenu dans l'intervalle se plaignant de fatigue et de somnolence. L'asthénie est manifeste et son contrôle donne le résultat suivant :

24-6-49 : poids 67 kg. 200, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *159-0,40 — + T.*

Benjoin : 122.212.222.222.000.0.

L'évolution est ainsi observée 4 mois et 17 jours après le 1er contrôle et il s'avère que chez lui le produit a été inopérant vis-à-vis du trypanosome décelé à nouveau dans le L. C.-R.

Ce cas est donc à porter au passif de la médication.

OBS. 3. — SERG... GOMB... F. 4.992, H. 28 ans, est un ancien trypanosomé de la subdivision d'Ewo dont on ne connaît pas le traitement suivi antérieurement. Il est vu à l'Institut Pasteur pour la 1re fois le 15-12-48.

Examens : 45 kg. 540, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *87-0,26-OT.*

Benjoin : 012.212.221.000.000.0.

Urines : albumine = faibles traces ; culot = néant.

1re série du 31-12-48 au 6-1-49 : le poids varie entre 45 kg. 150 et 49 kg. 300 et il est injecté chaque jour de 2 cm³ 70 à 2 cm³ 96 du produit.

Examens : 3-1-49 : urines (en cours de traitement) o albumine.

7-1-49 (fin de série) : urines = traces d'albumine ; culot = débris épithéliaux et rares cristaux d'oxalate de chaux.

11-1 49 : urines : albumine = traces ; culot = mêmes constatations.

7 au 13-1-49 : GE = OT.

15-1-49 : 3/C = OT, G = O.

Urines (8 jours après fin de la série) = o albumine ; culot = leucocytes et débris épithéliaux.

18-1-49 : 48 kg. 130, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *43-0,24.*

Benjoin : 002.200.010.000.000 o favorablement modifié.

25 à 31-1-49 et 1 et 8-2-49 : 3/C = OT, GE = OT, G = O.

7-2-49 (avant seconde série) : urines : albumine = traces ; culot = très nombreux cristaux de phosphate tricalcique et d'oxalate de chaux.

2e série du 8-2 au 14-2-49 : 14-2 (fin de série) : urines : albumine = 0,10 o/oo ; culot = cristaux de phosphate tricalcique, et d'oxalate de chaux, quelques cellules épithéliales et leucocytes.

15-2-49 : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

25-2-49 : urines : albumine = o ; culot = néant, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *9-0,35-OT.*

Benjoin : 012.102.220.000.000.0 stationnaire.

OBS. 4. — BAL... OK... F. 4.995, H. 40 ans, dépistage le 24-12-48, poids 48 kg. 100, état général médiocre, troubles de la marche, Gl = OT, 3/C = OT, G = O, Pst. = OT, L. C.-R. = *181-0,70 — + T.*

Benjoin : 122.222 222.200.000.0.

Urines avant traitement (27-12-48) = o albumine ; culot = assez nombreux leucocytes ; quelques cellules épithéliales.

1re série du 29-12-48 au 4-1-49 : le poids se maintient à 48 kg. 100 et il est injecté 2 cm³ 88 du produit chaque jour sans incident. La sensation de chaleur éprouvée au moment de l'injection est très prononcée au niveau du cou et de la face.

Examens : 31-12-48 (3e jour du traitement) : urines : albumine : 0 g. 60 o/oo. Culot : nombreux leucocytes, rares cylindres purulents des cellules épithétiales, quelques cristaux d'oxalate de chaux.

3-1-49 (6e jour du traitement) : urines : albumines = 0,25 o/oo.

5-1-49 : Gl = OT, 3/C = OT.

7-1-49 (3e jour après la fin du traitement) : urines : albumine = 0,10 o/oo.

Culot = leucocytes et débris épithéliaux.

14-1-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *37-0,50-OT.*

Benjoin : 122.222.222.200.000.0 non modifié.

15-1-49 (11 jours après la cessation de la médication) : urines : albumine = 0,20 o/oo.

Culot = sans changement.
26-1-49 : albumine = traces.
Culot = quelques leucocytes et cellules épithéliales.
31-1-49 : 3/C = OT, G = O.
31-1 et 7-2-49 : albumine = o, culot = flore microbienne variée.
8-2-49 : 49 kg. 600, 3/C = OT.

2 série du 8-2 au 14-2-49 : il est injecté de 2 cm³ 94 à 3 cm³ du produit chaque jour : la médication est bien supportée.

Examens : 14-2-49 (dernier jour du traitement) : urines : albumine = 0,10 0/00.

15 et 16-2-49 : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

24-2-49 (10 jours après le traitement) : urines : albumine = faibles traces.

Culot : quelques leucocytes et débris épithéliaux.
25-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *4-0,30-OT.*
Benjoin : 012-222.222.222 100.000.0 sans changement.
30-5-49 : 58 kg. 400, excellent état général, 3/C = OT, G = O, Pst. = OT, L. C.-R. = *1-0,30 OT.*
Benjoin : 012.112.221.000.000.0 favorablement modifié.
Délais d'observation : 3 mois.

Obs. 5. — Lout... Bat... F. 5.004, F. 45 ans, 37 kg. 600, dépistage le 29-12-48, Gl = OT, Sg = OT, L. C.-R. = *157-0,55 — + T.*

31-12-48 : urines = traces d'albumine ; culot = pus peu abondant, des cellules épithéliales.

1re série du 1-1 au 7-1-49 : le poids de la malade oscille entre 37 kg. 600 et 35 kg. 800 et elle reçoit de 2 cm³ 28 à 2 cm³ 15 du produit.

Examens : 3-1-49 : urines : albumine = 0,10 0/00.

Culot = nombreux cristaux d'oxalate de chaux, quelques cellules épithéliales et leucocytes.

La malade présente des accidents toxiques à la fin de cette cure et doit être admise au Camp de Ségrégation de la maladie du sommeil.

Un traitement au 3.606 RP est institué : 2 ampoules du produit sont injectées le 9-1-49, une le 10, deux le 11, une les 12 et 13 et deux le 14. A cette date, les tremblements ont diminué et le mieux est net, les urines présentent seulement des traces d'albumine mais on note dans le culot la présence de cellules épithéliales, de phosphates tricalciques, de très rares hématies, et de cylindres granuleux.

Les examens se poursuivent de la façon suivante :
8 au 13-1-49 : GE = O.
18-1-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *15-0,45-OT.*
Benjoin : 022.222.222.100.000.0.
19-1-49 : urines = traces d'albumine et culot, mêmes constatations que précédemment.
25 et 31-1 puis 8-2-49 : 3/C = OT, G = O.

2e série du 8-2 au 15-2-48 : accidents toxiques réapparaissent dès la 3e injection et le traitement se poursuit avec l'adjonction de 3.606 RP. Il est ainsi injecté 3 ampoules de ce produit les 11 et 12-2-49 à 8 h. 45', 15 et 20 heures, le traitement par 3.177 RP se faisant à 9 heures.

Le 13-2-49 pas de 3.177 RP, mais 3 ampoules de 3.606 RP aux mêmes heures que la veille. Les 14 et 15-2 le 3.177 RP est repris avec 3 ampoules de 3.606 RP.

Le 16-2-49 fin de la série : les 3 ampoules de 3.606 sont continuées.

Examens : 15-2-49 : urines : albumine = o g. 20 o/oo ; culot = rien de particulier.

25-2-49 : 3/C = OT, G = O.

26-2-49 : urines : albumine = o,15 o/oo ; culot = mêmes constatations.

28-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *4-o,4o-OT.*

4-3-49 : urines : albumine = traces ; culot sans changement.

12-3-49 : urines : albumine = o ; culot sans changement.

Contrôles ultérieurs : 6-4-49 : Pst. = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *4-o,35-OT*

Benjoin : 002.222.222.100.000.0 non modifié.

Obs. 6. — Mamp... Hon... F. 5.006, F. 27 ans, Bangoungoulou, dépistage le 10-1-49.

Examens : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT, L. C.-R. = *790-o,46 — + T.*

Urines le 11-1-49 (avant traitement) : albumine = o ; culot nombreuses cellules épithéliales.

1re série du 17-1 au 23-1-49 : poids entre 50 kg. 100 et 52 kg. 200, la quantité de produit varie ainsi de 3 cm³ à 3 cm³ 13.

Diarrhée à 4 reprises différentes dans la nuit du 22-1 au 23-1-49.

Urines le 23-1-49 : albumine = o g. 10 o/oo.

Culot mêmes constatations au début.

Dans l'ensemble le traitement est parfaitement supporté.

Examens : 24-1-49 : 3/C = OT, G = O.

25 et 30-1-49 : GE = O.

1-2-49 : 3/C = OT, G = O, albumine : urines = traces.

2-2-49 : GE = OT, L. C.-R. = *41-o,4o-OT.*

Benjoin : 001.212.210.000.000.0.

7-2-49 : 3/C = OT, urines : albumine = o.

Culot = flore microbienne absente.

14 et 22-2-49 : 52 kg., 3/C = OT, G = O.

25-2-49 : albumine urinaire = traces.

2e série du 26-2 au 4-3-49 : bien supportée.

8-3-49 : 3/C = OT, G = O.

12-3-49 : albumine urinaire = o.

14-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *— 8-o,3o-OT.*

Benjoin : 112.112.221.100.000.0.

25-4-49 : 53 kg. 600, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *4-o,24-OT.*

Benjoin : 002.102-221.000.000.0 légèrement modifié.

Obs. 7. — Mass... Gam... F. 5.025, H. 27 ans, dépistage le 11-1-49 ; examen : poids 58 kg., Gl = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *253-o,55 — + T.*

Urines : 12-1 et 17-1-49 : albumine = o, culot = rien à noter.

1re série du 17-1 au 23-1-49 : le poids varie entre 57 et 58 kg. 800 et il est injecté de 3 cm³ 42 à 3 cm³ 53 de 3.177 RP. Le malade est au Camp de Ségrégation de la maladie du sommeil où la médication se poursuit sans incident ; son état général est bon.

23-1-49 : urines = o g. 30 o/oo d'albumine.

Culot = nombreux leucocytes ; assez nombreux cylindres granuleux et purulents.

Le 25-1-49 : érythème toxique ; le malade disparaît du Camp et est admis à l'hôpital le 26. Il meurt dans les 24 heures.

Obs. 8. — Mp... J... F. 5.031, H. 26 ans, Batéké, dépistage le 13-1-49 : poids : 50 kg. 500, Gl = + *T*, Sg = OT, L. C.-R. = *18-0,38-OT*.

Examen d'urines le 17-1-49 avant traitement : albumine = traces ; culot = débris épithéliaux ; rares leucocytes.

1re serie du 17-1-49 au 23-1-49 : le poids du malade varie entre 50 et 51 kg. 500 et il lui est injecté chaque jour de 3 à 3 cm³ 09 de 3.177 RP sans incident.

Urines : 19-1-49 : albumine = traces.

Culot = rares leucocytes.

1-2-49 : albumine = néant.

Examens : 24-1-49 : 3/C = OT, G = O, pas de ganglion.

25 et 30-1-49 : GE = OT.

1-2-49 : 3/C = OT, G = O.

2-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *5-0,30-OT*.

Benjoin : 001.001.221.000 000.0.

9-2-49 : 3 C = OT, G = O.

21-2-49 : 51 kg. 600, 3/C = OT, G = O.

4-3-49 : avant la seconde série : albumine = néant.

2e serie du 4-3 au 10-3-49 : le poids varie entre 48 kg. 900 et 50 kg 100 et il est injecté de 2 cm³ 95 à 3 cm³ sans incident.

Urines le 8-3-49 = traces d'albumine.

Examens : 15-3-49 · 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

21-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R = *2-0,50-OT*.

Benjoin : 001.002.222.100.000.0.

29-4-49 : 49 kg. 700, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = *1-0,22-OT*.

Benjoin : 000.001.210.000.000.0.

Obs. 9. — Salab... Gab .. F. 5.037, H. 28 ans, Balali, dépistage le 19-1-49, poids 48 kg. 900, Gl = + *T*, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *195-0,35 — + T*.

Examen urines avant traitement le 21-1-49 : albumine = 0 ; culot = dépôt de cristaux d'oxalate de chaux, débris épithéliaux.

1re serie du 22-1-49 au 29-1-49 : le poids variant de 46 kg. 400 à 49 kg. la quantité de produit injectée est de 2 cm³ 80 à 2 cm³ 94.

Le 24-1-49 diarrhée profuse à 7 h. 30′ du matin.

Température 37°5, la médication n'est pas faite ce jour-là mais est reprise le lendemain 25 et se poursuit jusqu'au 29 sans incident.

Examens : 28-1-49 : urines : albumine = 0 g. 20 0/00 ; culot = très nombreux leucocytes, assez nombreux cylindres purulents, rares cylindres granuleux et hyalins.

31-1-49 : 3/C = OT, G = O, pas de ganglion.

2-2-49 : urines : albumine = 0 g. 20 0/00 ; culot sans changement.

2-2 au 6 2 : GE = OT.

8-2-49 : apparition de troubles toxiques qui cèdent au 3.606 RP administré de la façon suivante : 1 ampoule le 9-2 à 16 heures, 3 ampoules le 10-2-49 à 8 heures, 13 heures et 18 heures, 2 ampoules le 11 et 3 ampoules les 12 et 13-2-49.

Le mieux qui avait commencé le 9 au soir s'est accentué le 10 et les jours suivants.

15-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *32-0,45-OT*.

Benjoin : 001.222.221.000.000.0.

25-2-49 : urines : albumine = 0.

2e *série du 8-3 au 14-3-49* : la veille 7-3 une ampoule de 3.606 est faite au malade dont le traitement est continué en intercalant chaque jour l'injection de 3.177 RP entre 2 injections de 3.606, le 3.177 RP est fait à 10 heures alors que le 3.606 RP se fait à 9 h. 30' et à 15 h. 30'.

Le poids étant de 45 kg. il est injecté 2 cm³ 70 de 3.177 RP sans incident et 2 ampoules de 3.606 RP sont encore faites le 15-3 alors que le traitement est terminé.

Le 10-3-49 : urines : albumine = traces ; culot = néant.

14-3-49 : urines : albumine = 0 g. 15 0/00.

Culot = quelques cellules épithéliales et leucocytes.

Examens : 16-3-49 : 3/C = OT, G = O, puis du 16 au 29-3-49 : GE = OT.

30-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *4-0,40-OT* (sang).

Benjoin : 0002 222.221.100 000.0.

Du 1-4 au 13-4 puis du 21 au 29-4-49 : GE = OT.

3-5-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *6-0,30-OT*.

Benjoin : 002.222.221.000.000.0 non modifié.

Obs. 10. — Voul... Lop... F. 5.041, E. 12 ans, Bassoundi, dépistage le 19-1-49.

Poids : 32 kg. 800, Gl = OT, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *118-0,50 — + T*.

Examen urines avant traitement 21-1-49 : albumine = néant.

Culot = assez nombreuses cellules épithéliales, rares leucocytes, quelques cristaux d'oxalate de chaux.

1re série du 21-1-49 au 28-1-49 au cours de laquelle la malade reçoit de 1 cm³ 89 à 1 cm³ 92 de 3.177 RP pour un poids de 31 kg. 400 à 32 kg. ; aucun trouble n'est signalé.

Examens : urines : 28-1-49 : albumine = 0 g. 10 0/00, culot sans changement.

29-1-49 : 31 kg. 250, 3/C = OT, G = O, puis 29-1 au 3-2 : GE = OT.

7-2-49 : 3/C = OT.

Urines : albumine = faibles traces.

Culot = très nombreuses cellules épithéliales, *Micrococcus ureæ*.

9-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *13-0,45 OT*.

Benjoin : 012.222.222.000.000.0.

11-2 au 14-2 : GE = OT, 19-2-49 : 3/C = OT, G = O.

25-2-49 : 29 kg. 700, 3/C = OT, urines : albumine = 0 ; culot = des cellules épithéliales.

2e série du 2-3 au 8-3-49. — Poids varie de 29 kg. 900 à 31 kg. 430 et la quantité de produit injecté est de 1 cm³ 80 à 1 cm³ 90.

Examens : 10-3-49 : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

19-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *8-0,30 OT*.

Benjoin : 002.212.220.000.000.0.

4-5-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *4-0,35-OT*.

Benjoin : 002.102.222.100.000.0.

Commentaires

a) *Tolérance du produit*. — Le 3.177 RP n'a donné lieu à aucune remarque particulière, à la dose de 1 mg. 5/kg. au moment de son administration par voie intraveineuse.

La sensation de chaleur qui accompagne quelquefois son injection déjà signalée avec des doses moindres a été retrouvée particulièrement accusée dans un cas (obs. 4).

De même il nous a fallu diluer le produit dans son volume d'eau physiologique pour éviter une sclérose gênante des veines. Il est à remarquer toutefois qu'à cette occasion le produit nous a donné (obs. 8) une suspension grumeleuse à grumeaux très fins ressemblant à de fins agglutinats. L'injection n'a pas été faite cette fois-là ; il s'agissait en effet de toute autre chose que le fin nuage que nous avons souvent rencontré en suspension dans les ampoules de 3 cm^3 contenant la solution.

Le 3.177 RP a généralement déterminé une albuminurie urinaire qui s'est installée progressivement atteignant o g. 10 à o g. 20 o/oo et cédant avec l'arrêt du traitement, l'albumine disparaissant au plus tard 3 à 4 semaines après la fin de celui-ci.

L'un de nos malades (obs. 2) n'a jamais présenté d'albumine, chez deux autres (obs. 3 et 4) qui en avaient des traces avant le traitement le taux n'a pas dépassé o g. 10 o/oo.

Cette albuminurie cédait une semaine après la fin de la 2e cure dans le cas de l'observation 6 et 10 jours après dans celui de l'observation 2.

Chez le malade de l'observation 4, elle était de o g. 60 o/oo au 3e jour de la 1re série et disparaissait dans l'intervalle des 2 séries. Elle existait sous forme de traces seulement 11 jours après la cure complète.

Cette albuminurie urinaire relativement peu importante coexistait aussi dans quatre cas (obs. 4, 5, 7, 9) avec des cylindres granuleux et hyalins signant les lésions de néphrite aiguë.

Plus importants ont été les accidents toxiques généraux survenus chez trois de nos malades, déjà signalés dans leurs observations, mais qu'il est nécessaire de rapporter en détail.

Obs. 5. — Lout .. suit son traitement en qualité de malade « externe » et présente des vomissements à 3 reprises différentes le 4-1-49 à partir de 17 heures, le lendemain 5-1 état de fatigue sans plus, légère chute de poids.

La médication est terminée le 7 1-49. Dans la nuit qui suit, moins de 24 heures après la fin du traitement arsenical par conséquent, la malade est prise de tremblements généralisés qui vont d'abord en s'accentuant puis diminuent d'intensité vers le matin. Ces tremblements se réveillent à l'occasion de mouvements volontaires et la marche s'avère impossible. Ce sont des mouvements involontaires non coordonnés s'accompagnant d'attitudes tétaniformes au cours desquelles la malade raidit sa colonne vertébrale et tourne franchement la tête à droite.

Elle est alors admise au Camp de Ségrégation de la maladie du sommeil, l'état général est conservé, elle présente du prurit, un certain degré d'hébétude, mais pas de température anormale, urée sanguine

0,18 o/o le 8-1-49. Nous rapportons ces troubles à l'intoxication arsenicale et un traitement par 3.606 RP est institué.

Les troubles céderont et le détoxicant employé en association avec le 3.177 RP permettra la poursuite du traitement dès qu'apparaîtront des accidents identiques au début de la seconde série.

Obs. 9. — Salab... est très touché et on observe chez lui : fatigue, somnolence, légers tremblements, tics, mauvais état général. Il présente de la diarrhée dans la nuit qui suit la 2e injection de 3.177 RP. Son état est stationnaire ; le traitement se poursuit sans autre incident et se termine le 29-1-49.

L'examen des urines du 28-1 révèle des lésions de néphrite aiguë. Les troubles s'installent le 8-2, 10 jours après la fin de la médication et l'intéressé présente des tremblements qui rappellent ceux observés chez la malade précédente. Ils sont moins prononcés mais ici l'état général est très touché.

Alors qu'il avait parlé d'abondance dans la matinée du 9 et s'était plaint de céphalée intense, le malade se tait à partir de 9 heures, l'hébétude et la prostration sont prononcées.

Il est traité au 3 606 RP et les accidents régressent puis disparaissent. Associé au 3.177 RP dès la reprise de la 2e série, ce produit permettra au traitement de se poursuivre sans incident.

Obs. 7. — Chez Mass... l'érythème toxique est noté le 25-1-49 c'est-à-dire 48 heures après la fin de la 2e série et vient s'ajouter aux lésions de néphrite aiguë apparues le dernier jour du traitement. Mais ce malade quitte le Camp, il se soustrait à tout traitement et ne peut bénéficier en particulier de la médication détoxicante qui a réussi aux malades précédents.

Le traitement par 3.177 RP à la dose de 1 mg. 5/kg. a donc déterminé des accidents toxiques chez 3 de nos malades sur les 10 traités.

Ainsi que nous venons de le voir il s'agit de troubles sévères ayant cédé fort heureusement au 3.606 RP et seul celui de nos malades qui ne s'est pas soumis à cette médication est mort dans des délais extrêmement rapides.

b) *Activité du produit.* — Nos 10 malades étaient tous atteints de méningo-encéphalite et présentaient des lésions importantes du névraxe. 7 d'entre eux avaient des trypanosomes dans leur L. C.-R. et l'un deux montrait aussi des parasites dans les ganglions (obs. 9). Chez les 3 autres, 2 étaient porteurs de trypanosomes dans les ganglions seulement et le troisième n'en décelait point.

Leurs résultats se trouvent condensés dans le tableau qui suit :

Les parasites des ganglions avaient disparu dans tous les cas en moins de 24 heures et ainsi qu'il est facile de s'en rendre compte par les examens complets pratiqués en cours de médication, à la fin de celle-ci et dans des délais variables mais réduits après le traitement ; les modifications favorables des lésions constatées au niveau du liquide n'ont cessé de s'affirmer.

Les mêmes heureux résultats s'observent d'ailleurs chez les

Malade	Avant traitement			Contrôle après la 1re série de 3.177 RP			Contrôle après cure complète				Contrôles ultérieurs dans des délais de 1 à 3 mois			
	GL	SG	L C.-R.	GL	SG	L C.-R.	GL	SG	Pst.	L C.-R.	GL	SG	Pst.	L C.-R.
Obs. 1	+ *T*	OT	70-0,40 OT	OT	OT	20-0,35-OT	OT	OT		19 0,22-OT	OT	OT	OT	11 0,22 OT
Obs. 2	OT	OT	250-0,65 — + *T*	OT	OT	33-0,35-OT	OT	OT		4-0,38 OT	OT	OT		4 0,40-OT
Obs. 3	OT	OT	87-0,26 OT	OT	OT	43-0,24 OT	OT	OT		9-0,35 OT				
Obs. 4	OT	OT	181-0,70 — + *T*	OT	OT	37-0,50-OT	OT	OT		4-0,30-OT	OT	OT	OT	1-0,30-OT
Obs. 5	OT	OT	157 0,55 — + *T*	OT	OT	15-0,42-OT	OT	OT		4-0,40-OT	OT	OT	OT	4-0,35-OT
Obs. 6	OT	OT	190-0,46 + *T*	OT	OT	41 0,40-OT	OT	OT		8 0,30-OT	OT	OT		4-0,24-OT
Obs. 7	OT	OT	253 0,55 + *T*		Decédé		—	—	—	—	—	—	—	—
Obs. 8	+ *T*	OT	18-0,38-OT	OT	OT	5-0,30-OT	OT	OT	OT	2-0,50-OT	OT	OT		1 0,22-OT
Obs. 9	+ *T*	OT	195-0,35 + *T*	OT	OT	32-0,45-OT	OT	OT		4-0,40-OT	OT	OT		6-0,30-OT
Obs. 10	OT	OT	118 0,50 + *T*	OT	OT	13 0,45-OT	OT	OT	OT	8-0,30-OT	OT	OT		4 0,35-OT

I. — La filaire, ses caractères, son cycle

Ce parasite fut décrit pour la première fois par Travassos, à Sao Paulo, en 1919, chez un écureuil (*Sciurus* sp.) ; il la nomma *Filaria carinii*. Mazza en 1928, décrit la *Filaria patersoni* dans le péritoine du rongeur *Holochinus vulpinus* ; Chandler, en 1931, trouve dans le thorax des rats du coton (*Sigmodon hispidus*) pris à Houston, Texas, des parasites qu'il nomme *Litomosoides sigmodontis*. En 1932, au Mexique, Ochoterena et Caballero signalent dans le péricarde du rat du coton, un ver filariidé : *Micropleura sigmodon* La même année, Vogel et Gabaldon, ayant trouvé un parasite dans le péricarde et la plèvre de *Rattus norvegicus* et s'étant reporté à la description de Mazza en 1928, établissent le nouveau genre *Vestibulosetaria* et donnent à l'espèce la dénomination de : *V. patersoni* Mazza, 1928. Cependant Chitwood en 1933, reprenant la classification générique établit comme nom correct de genre : *Litomosoïdes*. En 1934, le même auteur, ayant trouvé cette filaire dans les séreuses thoraciques du rongeur *Vectomys squamipes*, démontre l'identité de toutes ces filaires et fait ainsi remonter la priorité à la description de Travassos, en donnant le nom de : *Litomosoïdes carinii*, Travassos, 1919.

La Filaire adulte. — La filaire adulte est assez longue et fine. J. A. Scott (1946) donne comme longueur 80 mm. pour la femelle et 20 mm. pour le mâle. La plupart des auteurs indiquent des tailles plus importantes : 115 mm. à 130 mm. pour la femelle et 25 mm. pour le mâle, d'après S. P. Bell et H. W. Brown (1945) ; 116,5 mm. à 120 mm. pour la femelle et 42 à 90 mm. pour le mâle, selon R. W. Williams et H. W. Brown (1946) ; 100 à 320 mm. pour la femelle, selon F. Hawking et Ann. M. Burroughs (1946). D'après nos mensurations, la moyenne établie sur des filaires adultes conservées dans le formol a été de 125 mm. pour les femelles et 55 mm. pour les mâles ; la plus longue femelle mesurait 160 mm.

La croissance de cette filaire chez le rat est assez lente. La taille que Williams et Brown lui ont trouvée 42 jours après la transmission expérimentale était de 1,125 mm. Or les adultes commencent à pondre après 60 jours environ. D'après les mêmes auteurs, la femelle commence à pondre alors qu'elle n'a encore atteint que la moitié de sa taille définitive.

L'embryon. — W. E. Kershaw (1949) a publié des microphotographies montrant les premiers stades de l'embryon, depuis l'abandon de la membrane vitelline dans l'utérus maternel jusqu'à la

migration à travers les culs-de sac pleuraux vers la circulation générale de l'hôte. Pendant toute cette période, il y a une multiplication importante des noyaux, mais l'accroissement de longueur est très faible. Le même auteur a publié en 1948 et 1949 deux travaux très complets sur le développement de la larve de premier stade et ses migrations vers le sang périphérique. Il souligne particulièrement le contraste entre la rapidité de cette migration (souvent un jour) et la longue durée de la persistance des microfilaires dans le sang pendant « des jours, des semaines, ou même des mois ».

Dans la circulation générale, la microfilaire de *L. carinii* présente un aspect beaucoup moins allongé que celui des filaires humaines ou canines. En examinant cette microfilaire au microscope à contraste de phase et par la méthode de l'ombrage, nous avons toujours rencontré la gaine sur la microfilaire vivante. Cette gaine est d'une longueur double environ de celle du corps qu'elle dépasse en avant et en arrière. Sa partie antérieure est animée de mouvements hélicoïdaux qui la montrent tantôt de face, tantôt de profil, ce qui lui donne parfois un faux aspect de flagelle.

La cuticule de l'embryon du *L. carinii* possède une striation très fine, entrevue par L. Foshay (1947), sur des préparations nitratées. L'examen au microscope à contraste de phase ne laisse aucun doute. A l'ombrage à l'or, contrairement à ce qui se passe chez d'autres microfilaires, cette striation ne peut être mise en évidence. Il semblerait que la gaine ne moule pas la surface du corps de l'embryon dont les striations sont particulièrement fines. En mesurant le corps sans la gaine Williams et Brown (1945) trouvent 69 μ de long. Le corps est effilé à l'arrière, on y voit de gros noyaux épais irrégulièrement groupés; le pore postérieur se trouve aux 3/4 de la longueur, l'antérieur à 18 à 20 μ de l'avant. L'extrémité postérieure semble libre de noyaux sur 3 à 4 μ.

L'évolution chez l'acarien vecteur. — Dans leur étude sur le développement chez *L. bacoti*, Williams et Brown (1945) ont vu que la microfilaire commence à s'accroître jusqu'à mesurer 105 à 109 × 5,5 à 7 μ. A ce moment, elle prend la forme en saucisson, caractéristique de l'évolution extrinsèque des filaires et sa largeur atteint alors 13,5 μ très rapidement sans augmenter de longueur. L'accroissement général reprend alors et on a des filaires de 500 × 15 à 20 μ. Dans le dernier stade, la largeur se fixe à 15,6 μ et la longueur augmente jusqu'à la taille des filaires métacycliques infectantes qui, d'après R. W. Williams et H. W. Brown (1946), est de 800 à 1.000 μ.

II. — L'agent vecteur : *L. bacoti* et son élevage

Après avoir essayé de nombreux arthropodes hémophages, Williams et Brown montrèrent en 1945 que, seul parmi les parasites du coton-rat, *L. bacoti* permettait une évolution complète de la filaire dans sa cavité générale. L'année suivante (1946) ces deux auteurs réussirent la transmission de rat à rat par piqûre de cet acarien. On connaît donc le cycle complet de cette filaire ; jusqu'à présent, aucun vecteur vicariant n'a été trouvé.

L'évolution complète du filariidé parasite chez cet arthropode demande 15 jours, à 25° C et 75 o/o d'hygrométrie, condition exigée par cet acarien.

D. S. Bertram, K. Unsworth et R. M. Gordon (1946) étudiant la transmission du rat blanc montrèrent que celle-ci est réalisable au moment de la piqûre de l'acarien sans ingestion de celui-ci par le rat. Pour cela, ils enfermerent le rat blanc dans une boîte percée, sa queue sortant par un orifice. La queue ayant été scarifiée, ils l'introduisirent dans un tube contenant des *Lyponyssus*, tube qu'ils avaient clos vers la base de la queue par un diaphragme de caoutchouc enserrant celle-ci. Le rat blanc contracta la filariose dans les délais normaux, après avoir été en contact avec l'acarien pendant 1 heure. Les auteurs soulignent dans leurs conclusions que ceci prouve que la transmission est en relation avec les mœurs hémophages du vecteur et n'est certainement pas due à son ingestion par le rat ; mais aussi, bien que cela soit vraisemblable, il n'est pas prouvé par cette expérience que la transmission dans la nature soit obligatoirement et uniquement par piqûres.

Liponyssus bacoti fut décrit pour la première fois par S. Hirst en 1913. Cet auteur l'avait trouvé sur des *Rattus norvegicus*. L'année suivante et en 1921, cet auteur complète sa description et signale qu'il l'a aussi trouvé sur l'homme dans des locaux commerciaux.

En 1923, H. E. Ewing le signale en Amérique du Nord. A. G. Oudemans (1931) le trouve à Hambourg où il semble avoir été amené par des navires de commerce. F. da Fonseca (1932) le trouve au Brésil sur *Cavia aperea* et sur l'homme, et publie un dessin un peu différent de celui de Hirst ; selon lui, cette différence serait due au changement d'hôte. Le même auteur, dans sa révision des Liponyssides (1942), en fait le type du nouveau genre *Bdellonyssus*. Cette classification ne semble pas avoir été adoptée jusqu'à présent par les auteurs.

L'attaque de l'homme par cet acarien a été fréquemment signalée. Hirst l'avait déjà vue en Egypte. Depuis, F. C. Bishop le

signale en 1923, RILEY en 1940; W. H. DOVE et B. SHELMIRE, dans trois articles (1931, 1931 et 1932) décrivent l'invasion de locaux commerciaux de San Francisco par le *Liponyssus* qui transmet ainsi aux habitants le typhus murin et causa une dermatite. Un peu plus tard, C. R. ANDERSON étudia cette dermatite et WEI-T'UNG-LIU (1947) isola à Pékin la rickettsie du typhus murin chez ce même acarien.

L'élevage de L. bacoti. *Sa biologie.* — Dans la transmission expérimentale de la filariose du rat du coton, l'élevage du vecteur est le seul point un peu délicat. En premier lieu, toutes les précautions doivent être prises pour éviter sa contamination par d'autres arthropodes qui détruiraient rapidement la colonie. En outre, *L. bacoti* se multiplie rapidement, mais de l'avis de plusieurs auteurs, est assez exigeant sur la stabilité des conditions micro-climatiques. Il demande en effet, une température de 25° à 30° C et une hygrométrie de 80 o/o environ. Ceci représente l'optimum des conditions; maintenu dans une telle atmosphère, le cycle complet d'adulte à adulte s'effectue en une dizaine de jours.

La femelle, pour la plupart des auteurs (EWING, HIRST), pondrait après s'être gorgée 8 œufs en moyenne ; récemment HAWKING *(loc. cit.)* confirme ces vues. Cependant HOLDAWAY (1926), bien qu'ayant obtenu un résultat analogue dans ses élevages, soupçonnait une ponte plus importante après des repas de sang supplémentaires. DA FONSECA, lui, a vu des pontes de 30 à 50 œufs en une seule fois.

Pour tous ces auteurs la larve hexapode, qui éclot au bout de 2 à 3 jours, ne vit que 4 à 5 heures, ne se nourrit pas et mue au bout de ce délai, donnant une première nymphe. Il y aurait en tout 2 nymphes avant le stade adulte.

Les observations de l'un de nous ont donné des résultats un peu différents. A la température et l'hygrométrie optima (26° C et 80 o/o d'hygrométrie) la ponte des femelles s'effectue en plusieurs fois, séparées par des repas de sang, le total des œufs dépassant alors la trentaine; la première ponte est la plus importante.

La larve hexapode vit 9 à 10 heures avant de muer et ne semble pas se nourrir. La même méthode, en variant température et hygrométrie nous a montré que le *Liponyssus* était en réalité moins exigeant qu'on ne le croyait. A 18° et environ 60 o/o d'hygrométrie, il réussit à se multiplier, mais son cycle est alors de 28 à 30 jours, et la multiplication moins abondante. Ceci ne semble pas dû à une diminution de la fécondité des femelles, mais à la fragilité du stade larvaire à cette température. Par contre, une

température plus élevée (jusqu'à 30°) et une hygrométrie s'approchant de la saturation, ne semblent pas gêner l'acarien, à condition qu'il n'y ait pas de gouttelettes de condensation.

III. — La maladie du rat du coton

Le rat du coton, S. hispidus. — L'habitat normal du rat du coton *Sigmodon hispidus*, dont on connaît deux variétés : *S. hispidus hispidus* et *S. hispidus littoralis*, est le Texas et la Floride où il est fréquent. On le trouve aussi en Amérique du Sud et en Amérique Centrale. Il est relativement facile à élever mais d'un maniement délicat, car assez sauvage et agressif, et pouvant faire des sauts de près de 50 cm. de haut ; sa queue est fragile et la peau s'en détache facilement. Il porte pendant 19 jours et met bas des portées pouvant atteindre au maximum 7 à 8 petits, mais la moyenne est à peine supérieure à 4. Les petits naissent poilus, courent dès la naissance et peuvent reproduire à partir de 2 mois 1/2 à 3 mois. La femelle peut avoir une portée tous les 2 mois sans se fatiguer et reproduit dans la nature toute l'année, sauf l'hiver ; au laboratoire, on peut obtenir des nichées d'hiver, en maintenant une bonne température de 20° à 24°.

La maladie naturelle du rat du coton. — A l'état sauvage, le rat du coton est infecté de filaires dans une proportion allant du tiers à la moitié des rats capturés (Williams R. W., 1948). En général les rats filariens se reconnaissent à ce qu'ils sont moins gros et moins agiles, et plus faciles à capturer que les rats sains. En captivité, on discerne difficilement les rats sains des rats infectés. D'ailleurs la reproduction, chez ces derniers, n'est pas atteinte et la mortalité est comparable dans les deux cas.

La maladie expérimentale du rat du coton. — Bell et Brown (1945), Williams et Brown (1946), J. A. Scott (1946) ont montré qu'entre l'infestation et l'arrivée des filaires dans la cage thoracique, le délai est très court. Nous avons trouvé, sur 3 rats sacrifiés 19, 35 et 38 jours après leur infestation expérimentale, des filaires dans la cage thoracique mesurant du quart à la moitié de la longueur normale. Par contre, pour arriver à la taille maximum et à l'aptitude à se reproduire, le ver demande un temps assez long, 50 à 80 jours, suivant les auteurs, ce qui fait une moyenne de 60 jours. Ce délai coïncide avec nos observations.

S. D. Bell et H. W. Brown ont vu que le nombre des microfilaires dans le sang périphérique varie journellement et au cours de la journée, sans qu'il y ait une vraie périodicité.

D. S. Bertram, W. E. Kershaw et J. Williamson (1946) ont

étudié l'évolution de la filaire chez le rat du coton expérimentalement infecté par piqûre d'insecte et non traité. Ils ont constaté que les microfilaires apparaissent 7 semaines après leur infestation et que le nombre augmente régulièrement dans le sang du rat jusqu'au 2e mois, puis se maintient à un niveau à peu près constant pendant les 3 à 4 mois ultérieurs, et décroît par la suite pour disparaître vers la 50e semaine. La disparition des microfilaires dans la périphérie se produit soit par enkystement des filaires adultes, soit que celles-ci survivent quelque temps sans pouvoir se reproduire. Toutefois, d'après R. W. Williams (1948), la filaire adulte vit 60 semaines mais les embryons peuvent persister encore dans le sang périphérique pendant 2 mois après la mort de l'adulte.

Au point de vue de l'existence d'une « immunité » ou d'une « prémunition » possible, S. A. Scott, N. M. Sisley et V. A. Stembridge (1946) ont montré que la présence de filaires adultes, dans l'organisme du rat (infecté par leur méthode de subinoculation à la seringue) n'empêchait pas la surinfection de celui-ci par piqûres de *Liponyssus*.

Localisation de la filaire. — Le lieu d'élection de la filaire adulte est le thorax (plèvre et péricarde), de nombreux auteurs les signalent dans l'abdomen. Nous avons, nous aussi, trouvé cette localisation mais uniquement dans les cas de grosses infestations. D'autre part, comme l'avaient déjà montré Williams et Brown (1946), chez 3 rats sacrifiés précocement après leur infestation, nous n'avons trouvé de jeunes filaires que dans la plèvre. Il semble donc raisonnable de supposer que le lieu d'élection est le thorax et principalement la plèvre avec possibilité de passage à travers le diaphragme en cas de forte infestation. Ceci semble confirmé par le fait que W. E. Kershaw (1949) a trouvé les premiers stades de microfilaires dans les culs-de-sac pleuraux.

Anatomie pathologique. — Macroscopiquement on note une hypertrophie de la rate, des ganglions mésentériques et parfois inguinaux, le foie est très rarement augmenté de volume (J. R. A. Wharton, 1946). Là où sont les filaires adultes, le même auteur signale parfois un exsudat inflammatoire et des nodules, donnant au poumon un aspect laineux. J. A. Scott et J. B. Cross (1945) avaient déjà signalé ces formations (nodules ou kystes).

Au microscope, comme l'a constaté Wharton (1947), on rencontre des microfilaires dans les capillaires des organes (poumon, foie), nous les avons également notées dans les capillaires cérébraux, mais jamais extravasculaires. Pour Williams (1948), les embryons peuvent être trouvés dans le tissu hépatique, le tissu alvéolaire et les fibres élastiques du poumon, entre les fibres musculaires du myocarde et du diaphragme, dans les glomérules rénaux.

En ce qui concerne les modifications histologiques, celles-ci, selon WHARTON (1947), consistent presque uniquement en une forte réaction leucocytaire locale, nodulaire, avec infiltration prédominant sur la plèvre, le poumon, la rate, les ganglions, et existant à un moindre degré dans le cœur, le foie, les reins et les glomérules rénaux. Cette infiltration est surtout composée de lymphocytes neutrophiles et éosinophiles et dans les cas plus anciens, de plasmocytes et de fibrocytes. L'auteur note aussi que la formule leucocytaire du sang périphérique est inchangée, alors qu'il y a une nette éosinophilie tissulaire, en particulier du tissu pulmonaire. Enfin, il souligne le fait que ces modifications semblent dues à la présence des filaires adultes et non à celles des microfilaires ou à la mort de ces dernières. Est parfois visible une hypertrophie des lymphatiques pleuraux dans les fortes infestations.

IV. — TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE. TECHNIQUE

D. R. A. WHARTON (1946) a réussi la transplantation de filaires adultes dans la cage thoracique des rats sains à condition soit de splénectomiser ceux-ci, soit de leur injecter un mélange d'extrait de *Dirofilaria immitis*, de farba, d'huile minérale et de bacilles tuberculeux tués, soit encore en les irradiant aux rayons X. Les filaires ont survécu suffisamment pour migrer à travers la cage thoracique et même traverser le diaphragme, les mâles résistant mieux que les femelles. Cependant les vers finirent toujours par être enkystés et l'auteur trouva des microfilaires dans la cage thoracique, mais non dans le sang périphérique.

S. A. SCOTT (1946) proposa une méthode permettant de produire des infestations de rats (rat du coton ou rat blanc) par un nombre connu de filaires ; pour cela, les *Liponyssus* infectés sur un rat filarien, sont capturés à l'aspirateur ; on laisse les filaires évoluer chez eux pendant au moins deux semaines, puis on dissèque les acariens dans une goutte d'eau physiologique et on injecte les filaires infectantes qui s'en échappent, à des rats du coton ou des rats blancs.

Afin de préciser le mode d'infection naturel du rat et de mesurer le mode de transmission et la durée de l'évolution chez ce rongeur, D. S. BERTRAM (1947) laisse le rat du coton à infecter 24 heures seulement en présence des acariens ; pour le rat blanc, il met les *Liponyssus* pendant une heure sur la queue scarifiée ; entre les repas, les parasites sont maintenus dans des tubes de 24° à 25° C.

La première méthode pratique de maintien de la souche des fila-

riens fut celle de S. A. Scott (1947). Elle consistait à élever l'acarien dans une grande boîte à fond de sciure où l'on mettait une cage en grillage contenant un rat blanc ; lorsque l'élevage était assez abondant, le rat blanc était remplacé par un rat du coton filarien que l'on laissait 15 jours ; puis on mettait, pendant le même temps, le rat à infecter. Malheureusement, il y avait de nombreuses difficultés tenant tant à l'hygrométrie qu'aux risques d'infestations de l'élevage par d'autres acariens ou des mouches.

C'est à F. Hawking (1948) que nous devons une méthode permettant un maintien aisé de la souche : il y a trois ordres d'opérations différents :

a) Un élevage normal de rats du coton, relativement facile à obtenir.

b) Un élevage de *Liponyssus*. Celui-ci est réalisé en bocaux à sciure stériles, clos par une toile maintenue par un elastique. La bordure du bocal peut être enduite de vaseline ou d'un répulsif. Les acariens se gorgent sur des ratons ou souriceaux de quelques jours passés auparavant à l'éther. Ceux-ci sont remplacés quand ils meurent ; les bocaux sont maintenus dans une étuve à l'hygrométrie et la température *optima* des acariens.

c) La transmission des filaires de rat à rat. Elle se fait dans de grandes boîtes métalliques au fond desquelles on place une dalle de plâtre et un fond de sciure, permettant l'absorption des liquides et un nettoyage facile. Pour éviter toute pénétration d'autres insectes, le couvercle grillagé de la boîte est recouvert d'une gaze fine (soie à bluter). Dans la boîte, on met une colonie de *Liponyssus* et on y fait passer alternativement des rats filariens infectés (pendant 7 jours), puis des rats sains (pendant 15 jours) maintenus, dans les deux cas, dans de petites cages à claire-voie. Ces boîtes sont conservées dans un local à température et hygrométrie optima (*). Pour obtenir une infestation massive, nous avons maintenu les rats infectés dans la cage 15 jours, en rajoutant chaque matin des acariens. Nous avons obtenu ainsi une infestation très forte de chaque rat neuf, dans tous les cas. Il est indispensable de procéder à une désinsectisation soignée de tout animal avant et après son passage dans la cage. Nous procédons en général par pulvérisation au DTT à 4 o/o dans du talc. Puis l'animal est laissé isolé pendant 4 jours. Cette technique permet de disposer constamment des souches pures de *Liponyssus*.

A côté du rat du coton, on a utilisé le rat blanc qui s'infecte

(*) Pour F. Hawking cette température et cette hygrométrie ambiante doivent toujours être plus basses que celles de l'élevage pur de *Liponyssus*. Ceci afin de tenir compte de la respiration des rats.

(Scott, Sisley et Stembridge, *loc. cit.*), mais moins facilement; d'autre part, selon Bertram, Kershaw et Williamson (*loc. cit.*), ce rat enkyste la filaire adulte au bout de 100 jours. La souris blanche et le hamster (*Cricetus auratus*), d'après F. Hawking et A. M. Burroughs (1946), s'infectent difficilement. Le cobaye ne semble pas susceptible.

V. — Utilisation de la maladie du rat à l'étude des filarioses et aux essais thérapeutiques

Cette filariose sert déjà pour l'étude expérimentale des filarioses, l'étude biologique, l'évolution et le cycle des filaires, préparations d'antigènes spécifiques (Culberston et coll. (1944 *a* et *b*), V. G. Warren 1947).

La filariose du rat du coton a été utilisée dans de nombreux essais chimioprophylactiques et chimiothérapeutiques. Déjà en 1947, R. Hewitt, W. Wallace, D. E. White et Y. Subbarow, passant en revue les différents essais effectués aux Etats-Unis, dénombraient 517 corps étudiés comme filaricides possibles. D'autres études ont été conduites depuis, tant en Angleterre qu'en Amérique. Si l'on tient compte seulement des produits ayant donné des résultats au moins partiels, il faut isoler 3 groupes de corps.

a) les composés organiques de l'arsenic et de l'antimoine : J. T. Culberston, E. Pearce et H. M. Rose ont, de 1944 à 1946 publié les résultats qu'ils ont obtenus au moyen du neostam, du neostibosan et du solustibosan : ces médicaments, à condition d'utiliser des doses suffisantes, tuent non seulement les microfilaires mais les adultes de *L. carinii*, malheureusement leur toxicité est assez forte.

A. H. Lawton, F. J. Brady, A. T. Ness et W. T. Haskins (1945) obtinrent des résultats analogues avec l'antimoniate de sodium.

G. F. Otto et T. H. Maren (1947) utilisèrent avec succès des dérivés du phényl arsénoxide, obtenant la mort des adultes grâce à des doses assez prolongées; il ne semble pas, *in vivo*, y avoir d'action nette sur les microfilaires.

b) les colorants cyaniques : A. D. Welch, L. Peters, E. Bulding, A. Valk Jr et A. Higaski (1947) utilisèrent les colorants cyaniques qu'ils choisirent après avoir essayé toute une série de colorants par voie intrapéritonéale. Des essais *in vivo* et *in vitro* montrèrent l'action certaine sur les vers adultes. Ces mêmes auteurs conduisirent en outre, une série d'expériences *in vitro* pour préciser l'action des cyaniques sur le métabolisme de la filaire.

c) les dérivés de la pipérazine : c'est encore sur la maladie du

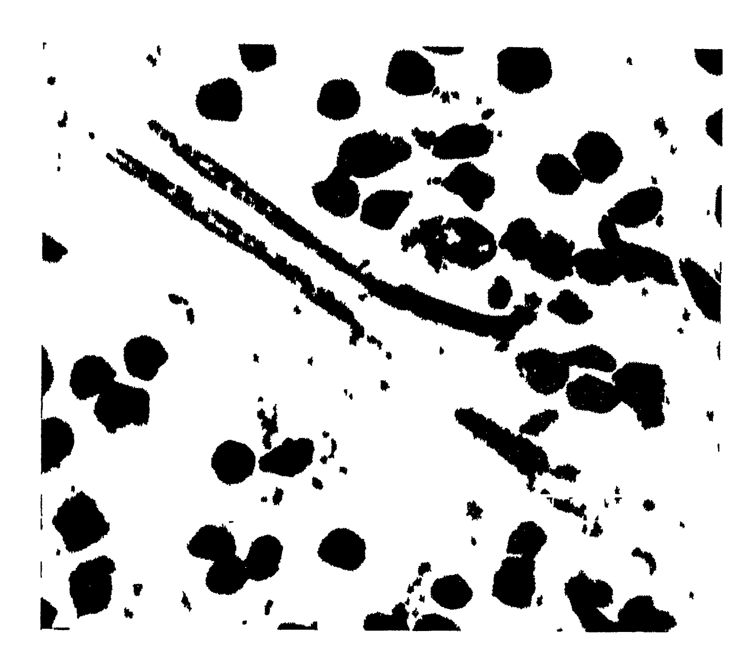


Fig. 1. — Rat du coton. Microfilaire dans un capillaire du poumon.

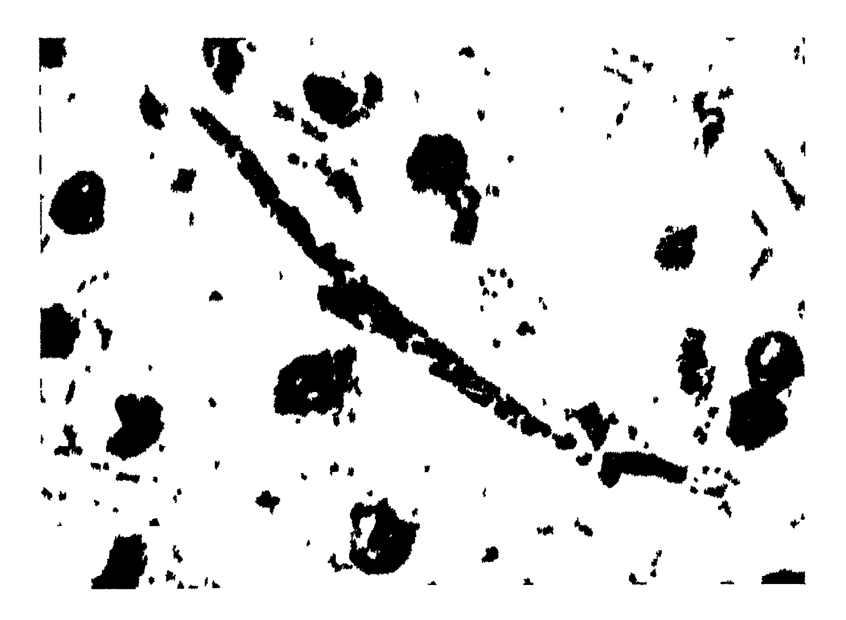


Fig. 2. — Rat du coton. Microfilaires dans un capillaire du foie.



Fig. 3. — Rat du coton. Microfilaire dans un capillaire cérébral.

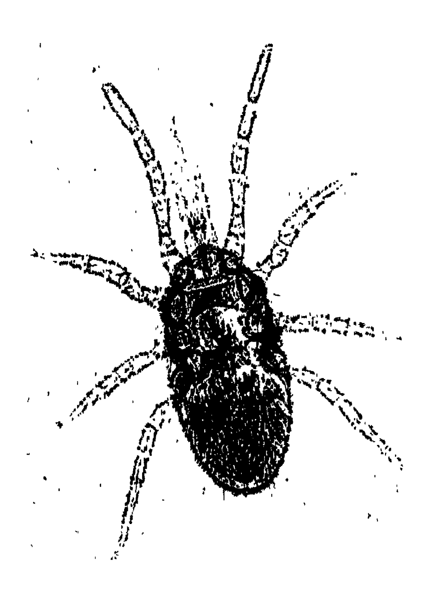


Fig. 4. — *Liponyssus bacoti*, Hirst 1913.
Femelle adulte.

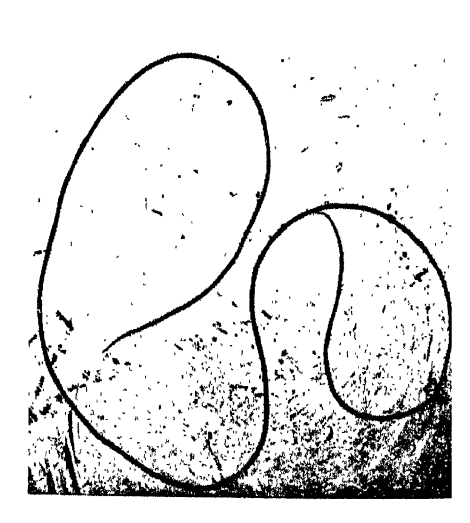


Fig. 5. — *Litomosoïdes carinii*.
Filaire adulte femelle.

rat du coton qu'ont été mis au point les dérivés de la pipérazine qui sont jusqu'à présent les agents thérapeutiques qui se sont montrés les plus actifs contre plusieurs filarioses humaines et animales. Il faut à ce sujet citer les travaux de R. HEWITT et de ses collaborateurs en 1947 et 1948, ainsi que ceux de HAWKING et coll. en 1948, et de E. LAGRANGE (1949).

CONCLUSION

A l'heure actuelle, grâce aux méthodes d'élevage des *Liponyssus bacoti* au laboratoire, et la mise au point récente, par WILLIAMS et HAWKING, d'une technique pratique d'entretien des souches de *L. carinii*, nous possédons un moyen de travail relativement commode et d'un maniement facile. En tenant compte de la durée de la maladie et de sa guérison spontanée, cette filariose expérimentale rend déjà des services dans les essais de chimiothérapie préventive ou curative, et constitue en outre, une méthode d'investigation des plus intéressantes sur les filaires et les filarioses en général.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON (C. R.). — Rat-Mite dermatitis : acariasis caused by the tropical rat-mite : *Liponyssus bacoti* (Hirst, 1914). *Arch. Derm. and Syph.*, 1944, **50**, p. 90-95.

BELL (S. D.) Jr and BROWN (H. W.). — Studies on the microfilarial periodicity of *Litomosoïdes carinii*, filariid parasite of the cotton-rat. *Amer. J. Trop. Med.*, 1945, **25**, p. 137-140.

BERNARD (P. N.) and BAUCHE (J.). — Conditions de propagation de la filariose sous-cutanée du chien. *Stegomyia fasciata* hôte intermédiaire du *Dirofilaria repens*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1913, **6**, p. 89-99.

BERTRAM (D. S.). — An apparatus for collecting blood-sucking Mites. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1946, **40**, p. 209-214.

BERTRAM (D. S.). — The period required by *Litomosoïdes carinii* to reach the infective stage in *Liponyssus bacoti* and the duration of mite's activity. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1947, **41**, p. 253-261.

BERTRAM (D. S.), KERSHAW (W. E.) et WILLIAMSON (J.). — The course of untreated infection of *Litomosoïdes carinii* in the cotton-rat and the application of the observations made to chemotherapy. *Tr. Ry. Sc. Tr. Med. Hyg.*, 1949, **42**, p. 319-320.

BERTRAM (D. S.), UNSWORTH (K.) et GORDON (R. M.). — Transmission of *L. carinii* to laboratory animals. *Nature*, 1946, p. 418.

BERTRAM (D. S.), UNSWORTH (K.) et GORDON (R. M.). — The biology and maintenance of *Liponyssus bacoti* Hirst 1913, and an investigation into its role as a vector of *Litomosoïdes carinii* to cotton rats and white rats, together with some observations on the infection in the white rats. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1946, **40**, p. 228-254.

immitis and *Litomosoïdes carinii* infections. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1945, **25**, p. 263-269.
MANIGAULT (P.) et TCHAN (Y. T.). — Intérêt de l'observation par contraste de phase pour la micromanipulation. *Ann. I. P.*, 1949, **76**, p. 471.
MAXCY (K. F.). — Typhus fever in the United States. *Publ Hlth. repts.*, 1926, **41**, p. 2967.
MEYER (B. J.) et MYER (R. K.). — Growth and reproduction of the cotton-rat, *Sigmodon hispidus hispidus*, under laboratory conditions. *J. Mammal.*, 1944, **25**, p. 107-129.
OLIVER-GONZALES (P.) et MORALES (F. H.). — Common antigens among filarial and other nematode parasites of Man. *J. Inf. Disease*, 1945, **77**, p. 92-95.
OLSON (T. A.) et DAHMS (R. G.). — Observations on the tropical rat-mite *Liponyssus bacoti*, as an ecto-parasite of Laboratory animals, and suggestions fori ts control. *Jl. Parasit.*, 1946, **32**, p. 56-60.
OTTO (G. F.) et MARREN (T. H.). — Filaricidal activity of substituted Phenyl arsenoxides. *Science*, 1947, **106**, p. 105-107.
OUDEMANS (A. C.). — Acarologische Aanteekeningen CXI. *Entomol. Berichten. Deel.*, 1931, **8**. p 312-331.
PHILLIPS (J. H.). — Studies on the transmission of *Dirofilaria immitis* in Massachussetts. *Amer. J. Hyg.*, 1939, **29** *(Sec. D)*, p. 121-129.
RILEY. — The Tropical rat-mites, *Liponyssus bacoti*, in Minnesota. *Jl. Paras. Urbana*, 1940, **26**, p. 423.
SCOTT (J. A.). — A box-trap for cotton rats. *Science*, 1945, **102**, p. 567.
SCOTT (J. A.). — Observations on the rate of growth and maturity of *Litomosoides carinii*, a filarial worm of the cotton rat. *Jl. Parasit.*, 1946, **42** *(suppl.)*, p. 570-573.
SCOTT (J. A.). — Production of quantitative infections witho the filariæ of the cotton rat. *Science*, 1947, **105**, p. 437.
SCOTT (J. A.) et CROSS (J. B.). — Tumor formation as a reaction to *Litomosoïdes carinii*, a filariid of the cotton rat. *J. Parasit.*, 1945, **31** *(suppl.)*, p. 15-16.
SCOTT (J. A.) et CROSS (J. B.). — A laboratory infection of the rat with filarial worms. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1946, **26**, p. 849-855.
SCOTT (J. A.), SISLEY (N. M.) et STEMBRIDGE (V. A.). — The susceptibility of cotton rats and white rats to *Litomosoïdes carinii* in relation to the presence of previous infection. *J. Parasit.*, 1946, **32**, *(suppl.)*, p. 15-16.
SCOTT (J. A.), STEMBRIDGE (V. A.) et SISLEY (N. M.). — A method for providing a constant supply of tropical rat-mites : *Liponyssus bacoti*, infected with the cotton-rat filaria : *Litomosoïdes carinii. Jl. Parasit.*, 1947, **33**, p. 138-143.
SHELMIRE (B.) et DOVE (W. H.). — The tropical rat-mite, *Lyponyssus bacoti* (Hirst, 1914) the cause of a skin eruption of Man and a possible vector of endemic typhus fever. *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, **96**, p. 579-584.
SVIHLA (A.). — Life history notes on *Sigmodon hispidus hispidus. J. Mammal.*. 1929, **10**, p. 352.
VAZ (Q.). — Ackertia gen. nov. For *Litomosa burgosi* de la Barrera, 1926, with notes on variations of *Litomosoïdes carinii* (Travassos 1919). *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1934, **28**, p. 143-149.

VOGEL (H.) et GABALDON (A.). — « Vestibulosetaria » eine neue Filariengattung aus Rattenarten. *Zentralbl. f. Bakt. Orig.*, 1932, **126**, p. 119.

WARREN (V. G.). — Studies on filariasis : V serological relationships between antigenic extracts of four nematodes. *Amer. Jl. Hyg.*, 1947, **45**, p 299-301.

WEI-T'UNG LUI. — Isolation of typhus rickettsiæ from rat mites, *Liponyssus bacoti* in Peiping. *Amer. J. Hyg.*, 1947, **45**, p. 58-66.

WELCH (A. D.), PETERS (L.), BUEDING (E.), VALK (A. Jr) et HIGASKI (A.). — A new class of antifilarial compounds. *Science, N. Y.*, 1947, **105**, p. 486-488.

WHARTON (D. R. A.). — Transplantation of adult filarial worms *Litomosoïdes carinii* in cotton-rats. *Science*, 1946, **12**, p. 30-31.

WHARTON (D. R. A.). — Further evaluation of the skin test for filariasis in Man, based on results obtained in the British Giuana. *Jl. Inf. Dis.*, 1947, **80**, p. 117-120.

WHARTON (D. R. A.). — Pathological changes in natural and expérimental filariasis in the cotton-rat. *Jl. Inf. Dis.*, 1947, **80**, p. 307-318.

WILLIAMS (R. W.). — The laboratory rearing of the tropical rat-mite, *Liponyssus bacoti* (Hirst). *J. Parasit.*, 1946, **32**, p. 252-256.

WILLIAMS (R. W.). — Studies on the life cycle of *Litomosoïdes carinii*, filariid parasite of the cotton-rat *Sigmodon hispidus littoralis*. *Jl. Parasit*, 1948, **34**, p. 24-43.

WILLIAMS (R. W.) et BROWN (H. W.). — The development of *Litomosoïdes carinii*, filariid parasite of the cotton-rat in the tropical ratmite. *Science*, 1945, **102**, p. 482-483.

WILLIAMS (R. W.) et BROWN (H. W.). — The transmission of *Litomosoïdes carinii*, filariid parasite of the cotton-rat, by the tropical rat-mite, *Liponyssus bacoti*. *Science*, 1946, **103**, p. 224.

SIMULIES DU CAMEROUN

Par P. GRENIER et J. RAGEAU (*)

Les simulies étudiées dans ce travail ont été recueillies au cours des années 1948 et 1949. Les formes signalées sont au nombre de huit espèces et une variété. Parmi elles, deux nous ont paru devoir être considérées comme des espèces nouvelles, ce sont : *S. roubaudi* et *S. vargasi*. Les autres formes mentionnées sont *S. schoutedeni* Wanson, 1947, connue jusqu'ici du Congo Belge seulement, *S. alcocki* Pomeroy, *S. alcocki* var. *henrardi* Gibbins, *S. unicornutum* Pomeroy, *S. palmeri* Pomeroy, *S. ruficorne* Macquart, *S. damnosum* Théobald. Nous avons profité de l'occasion pour compléter la description des larves de trois de ces espèces : *S. unicornutum*, *S. alcocki* et *S. ruficorne*.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Localement, ainsi qu'il résulte des renseignements recueillis sur place par l'un de nous (J. Ragiau), les simulies ont reçu des noms divers. C'est ainsi qu'en langue Boulou, dans la région d'Ebolowa-Kribi, elles sont appelées « nya mendim » (buveuses d'eau) (*) alors que dans le dialecte Ewondo des indigènes de Yaoundé (compris dans presque tout le sud du Cameroun), elles se nommeraient « obik », les habitants ayant su les différencier des Culicoides qui sont connus sous le nom de « afik »

S. roubaudi n. sp.

Male. — Un individu obtenu d'éclosion à partir de la nymphe. Cet exemplaire ayant été conservé dans l'alcool, seuls les caractères morphologiques seront donnés ici.

Longueur : 1 mm. 5.

Antennes : les onze articles uniformément sombres.

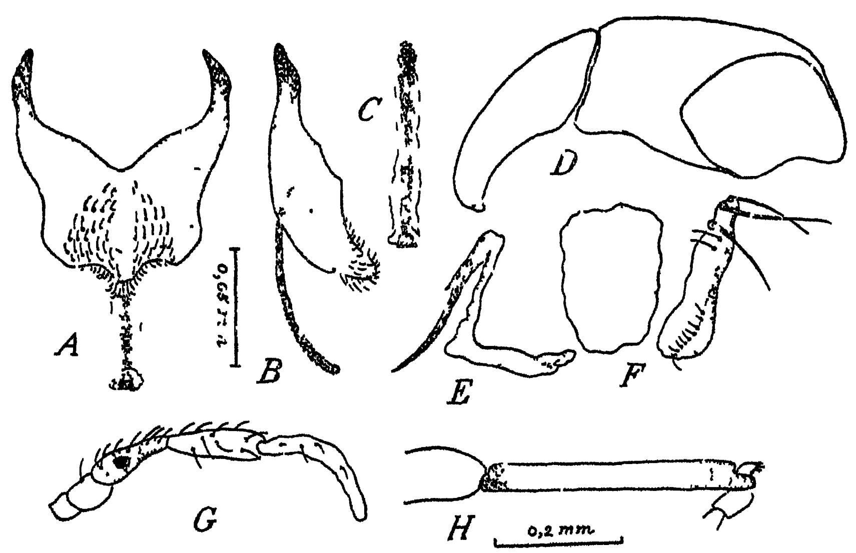


Fig. 1. — *Simulium roubaudi* n. sp. : A à F, appareil génital mâle ; A) pièce intercoxale et processus médian vus ventralement ; B) les mêmes pièces vues de profil, C) processus médian, D) coxite et clasper ; E) crochet paraméral ; F) cerque et 10e tergite ; G Palpe maxillaire mâle, H) premier article du tarse de la patte III (mâle)

Palpes maxillaires (fig. 1, G) : le troisième segment est sombre, renflé dans sa partie basale et l'organe sensoriel apparaît sous l'aspect d'une petite tache circulaire.

Pattes : Patte I : coxa et trochanter assombris ; fémur noir à l'extrémité distale ; tibia clair dans sa partie moyenne, le 1/3 distal et le

(*) Ce terme paraît s'appliquer plus particulièrement à *S. damnosum*.

1/3 proximal sont noirs : tarse : tous les articles noirs; le premier est aussi large que le tibia. *Patte II :* le pigment noir presente la même repartition que précédemment. *Patte III*. coxa et trochanter assombris, fémur noir dans son 1/4 distal tibia : le 1/3 distal et le 1/3 proximal sont noirs ; 1er article du tarse (fig. 1, II) long et étroit, noir aux extrémités, pédisulcus marqué, calcipala présent, tous les autres articles sont noirs.

Ailes : radius (R_1) portant des soies sur toute sa longueur, Cu_2 présentant une double courbure nette.

Terminalia : coxite allongé ; clasper s'effilant graduellement, assez semblable à celui de *S. johannæ* Wanson, 1947, et muni a son apex d'une seule dent (fig 1, D) Pièce intercoxale (fig. 1, A et B) la forme générale rappelle celle observée chez *S. johannæ*, mais paraît moins echancrée en son milieu, entre les deux processus basaux, que chez cette derniere espèce. Processus median long et étroit (fig. 1, C) Crochets paraméraux longs et aciculés (fig. 1 E), chacun se compose d'une longue dent fortement chitinisée et d une dent beaucoup plus courte, difficile à voir. Ce dernier caractere, qui n'existe pas chez *S johannæ*, se trouve, d'apres Wanson, chez *S. vangilsi* Wanson et *S. cervicornutum* Pomeroy. Chez *S. roubaudi* cependant, l'épine basale est beaucoup plus courte que chez *S. vangilsi* et rappelle beaucoup celle existant chez *S. cervicornutum* ainsi que le figure Pomeroy (*). Cerques (fig. 1, F) allongés portant cinq soies, dont trois tres longues en avant et une rangée de dix petites soies en arriere.

Nymphe — L'appareil respiratoire (fig 2, A) est très caractéristique. Long de 2 mm. 8, il se compose, de chaque côté, d'une houppe de 10 filaments grêles, répartis suivant la formule 2-3-5, comme chez *S. johannæ*, mais présentant des differences notables avec cette derniere espece. Ainsi, alors que chez *S. johannæ* les 10 filaments (si nous nous reportons au dessin de Wanson) sont d'égale longueur et d'égale épaisseur, chez *S. roubaudi*, au contraire, les longueurs des différents filaments (que nous avons pu obtenir intacts) ne sont pas les mêmes : dans un plan à peu près parallele au plan du support, sont disposés 3 filaments tres longs, nettement plus gros que les autres qui sont très grêles, courts et disposés dorsalement par rapport aux trois premiers filaments. Une autre différence avec *S. johannæ* s'observe dans la disposition du groupe comprenant 5 filaments grêles : chez *S. roubaudi*, les filaments secondaires donnent, le premier. 3 filaments naissant sensiblement au même niveau et le second, 2 filaments naissant a la même hauteur que les trois précédents (fig. 2, A). Chez *S. johannæ*, au contraire, on observe que l'un des 3 filaments portés par le premier des filaments secondaires naît presque à la base du filament secondaire.

Tête et thorax : nombreux tubercules tégumentaires discoïdes très nets ; trichomes longs et simples.

Abdomen : une paire d'épines terminales de taille moyenne est située

(*) Pomeroy, en effet, avait représenté correctement cet aspect sur sa figure des terminalia de *S cervicornutum*. ce caractère, ainsi que le fait remarquer Wanson, devait passer inaperçu de Gibbins, qui ne le mentionne pas dans la description qu'il fait de *S. cervicornutum*.

sur la face dorsale du dernier segment. La disposition des crochets sur les faces dorsale et ventrale est représentée sur la figure 2, D.

Cocon. — Large, de texture grossière, en poche simple, avec une logette interne. L'ouverture présente dorsalement un prolongement médian, assez court, mais pas arrondi comme Wanson le représente (fig. 20) chez *S. johannæ*.

Larve. — Longueur, au dernier stade : 4 mm. Coloration générale claire.

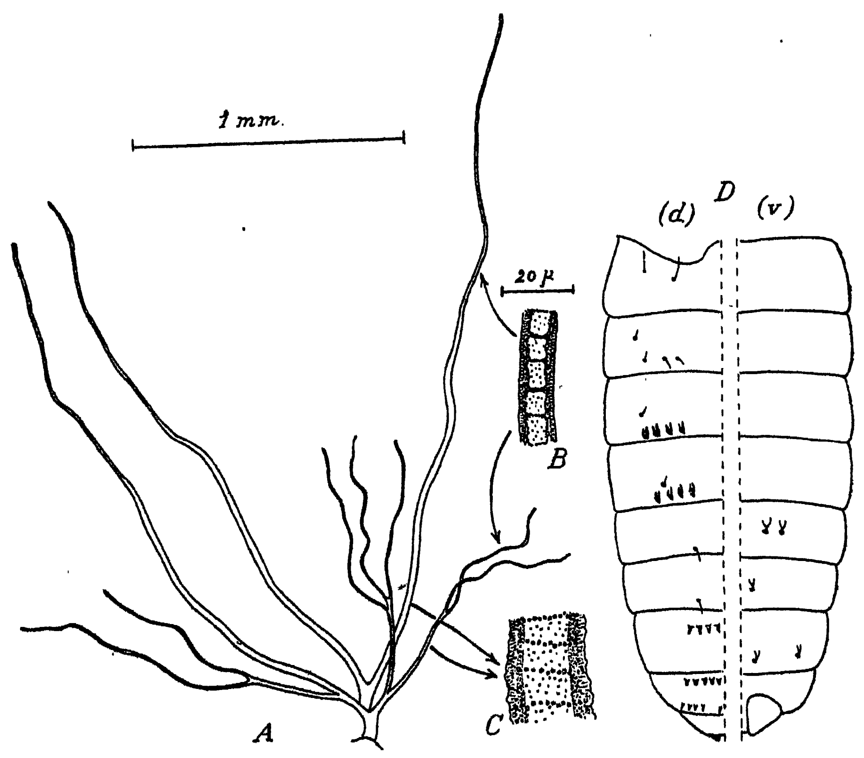


Fig. 2. — *Simulium roubaudi* n. sp. Nymphe : A, B, C, appareil respiratoire; D) répartition des crochets et des soies sur l'abdomen, (*d*) du côté dorsal, (*v*) du côté ventral.

Tête : l'échancrure céphalique est bien nette, arrondie en avant, bordée par une aire pigmentée et s'étendant jusqu'à la moitié de la distance comprise entre le bord postérieur de la capsule céphalique et la base du submentum (fig. 3, A). *Submentum* denté en avant et portant latéralement cinq denticulations et trois épines, les deux antérieures plus puissantes (fig. 3, B). *Mandibule :* processus *tp* constitué de deux dents, l'antérieure plus puissante (fig. 3, C). *Prémandibule :* l'éventail principal comprend une vingtaine de baguettes. *Antenne :* de teinte claire; constituée de trois articles, le second plus court que chacun des deux autres (fig. 3, D).

Abdomen : pas d'écailles ni d'épines sur le tégument dorsal de la partie postérieure. Une paire de fortes papilles ventrales, coniques, à l'extrémité de l'abdomen. Sclérite anal comme sur la figure 3, E, pas de sclérite latéral comme celui existant chez *S. unicornutum* (cf. fig. 9, C).

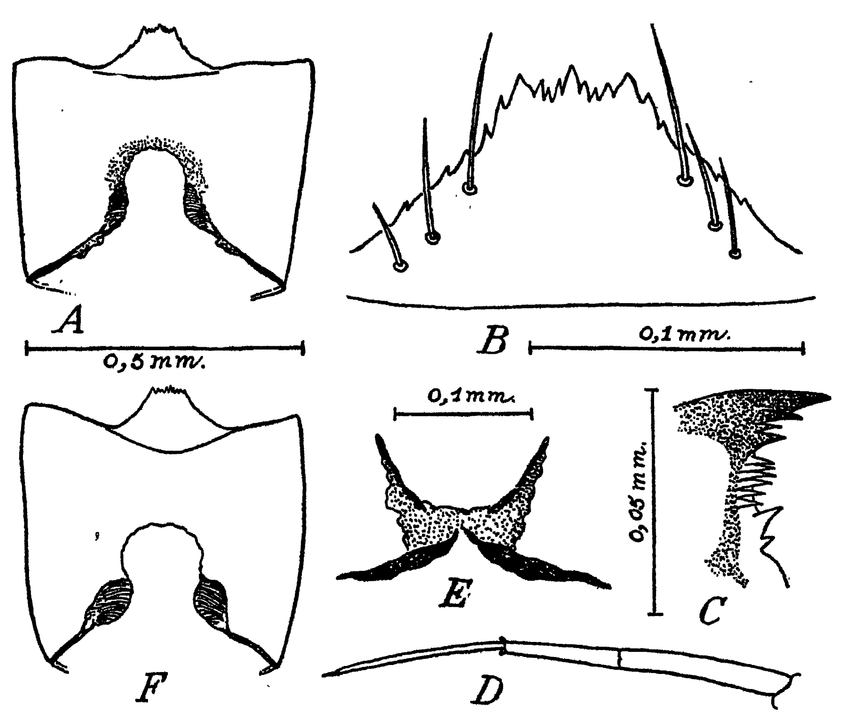


Fig. 3. — *Simulium roubaudi* n. sp. Larve (A à E) : A) échancrure ventrale de la capsule céphalique ; B) submentum ; C) mandibule ; D) antenne ; E) sclérite anal ; F) *Simulium alcocki* (larve) ; échancrure ventrale de la capsule céphalique.

L'espèce est dédiée respectueusement à M. le professeur Roubaud, de l'Institut Pasteur de Paris.

Provenance. — Ruisseau à 6 km. de Yaoundé, le long de la route Yaoundé-Douala, à l'entrée du village de Nkol-Bisson, altitude approximative : 750 m. ; 2 larves au dernier stade ; 2 nymphes (1er décembre 1948) ; 5 nymphes et 3 dépouilles nymphales (11 juin 1949).

Ces larves et nymphes étaient accompagnées par les formes larvaires et nymphales des espèces suivantes : *S. unicornutum*, Pomeroy, *S. schoutedeni* Wanson, *S. alcocki* Pomeroy, *S. alcocki* var. *henrardi* Gibbins, *S. palmeri* Pomeroy.

L'espèce prédominante dans ce gîte était, de beaucoup, *S. unicornutum*. Voici pour un prélèvement les proportions notées :

S. unicornutum (48 nymphes + très nombreuses larves); *S. palmeri* (5 nymphes), *S. alcocki* (4 nymphes); *S. roubaudi* (3 nymphes); *S. alcocki* var. *henrardi* (1 nymphe).

Le gîte était constitué par un ruisseau au lit étroit, au cours assez rapide, mais obstrué par une végétation abondante (graminées), le cachant presque. Le fond était, par endroits, sableux ou latéritique. Larves et nymphes se tenaient sur les herbes et surtout sur les feuilles et les branches tombées dans le courant ; aucune n'a été trouvée sur les pierres ou les bancs rocheux. Température de l'eau (à 11 heures du matin) : 22° C.

S. vargasi n. sp.

Male. — Les deux exemplaires en notre possession ayant été disséqués à partir de nymphes prêtes à éclore, seuls les caractères morphologiques des terminalia seront décrits ici.

Terminalia : coxite allongé (fig. 4, A) un peu plus long que le style (clasper) ; ce dernier est étroit et porte, sur sa face latéro-dorsale, deux ou trois fortes soies rapprochées, il s'amincit progressivement

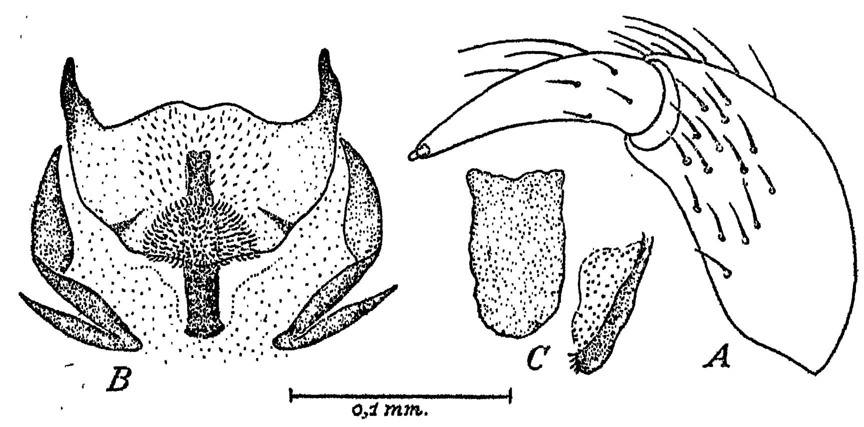


Fig. 4. — *Simulium vargasi* n. sp. Appareil génital mâle : A) coxite et clasper ; B) pièce intercoxale, processus médian et crochets paraméraux vus ventralement; C) cerque et 10e tergite.

jusqu'à son extrémité distale qui est munie d'une seule dent translucide. *Pièce intercoxale* (fig. 4, B) : se présente en vue ventrale, sous la forme d'une large plaque recouverte, sur toute sa partie médiane, de soies courtes et à son bord distal, de soies plus longues disposées sur une aire en demi-cercle ; une paire d'épaississements chitinisés renforce latéralement cette région, comme chez *S. alcocki* (cf. Gibbins, 1936, p. 143). Processus médian long et de largeur moyenne. Crochets paraméraux puissants constitués chacun d'une seule forte dent. Cerques et 10e tergite allongés, ce dernier à peu près rectangulaire (fig. 4, C).

Nymphe. — *Appareil respiratoire* (fig. 6) : très caractéristique, comprenant, de chaque côté du thorax, une hampe robuste et rigide, dont la longueur est approximativement celle du corps de la nymphe. L'aspect dorsal et latéral de cet appareil, sur la nymphe, est donné par les figures 5, A et B. Chaque hampe porte de nombreux filaments grêles, translucides, au nombre de 16 (fig. 6, A) ou parfois de 15 (fig. 6, B et C). La disposition de ces filaments est constante pour les groupes situés sur la partie inférieure de la hampe : on observe d'abord un filament isolé et, au-dessus de celui-ci, se détache un tronc court, d'où part un filament unique, puis, un peu plus haut, deux autres filaments grêles.

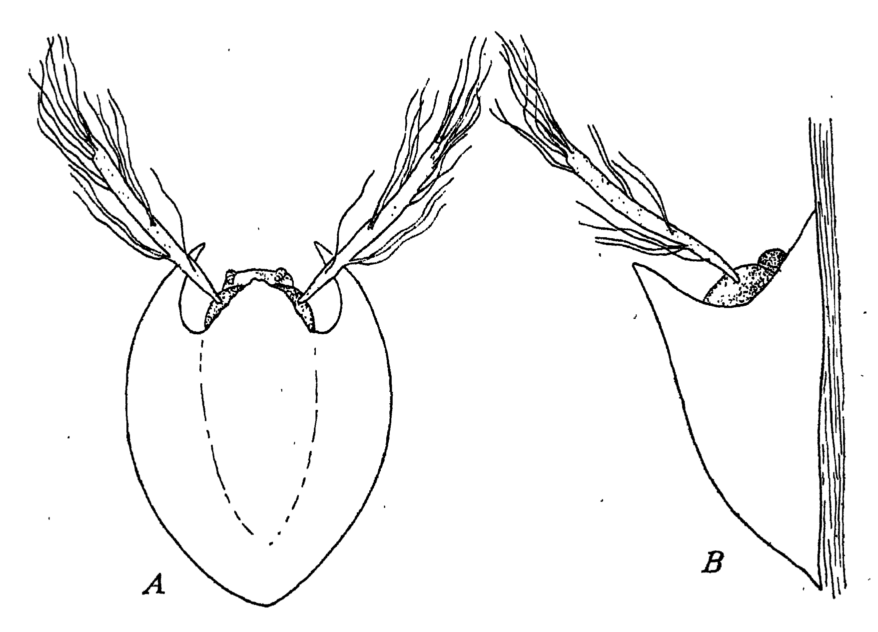


Fig. 5. — *Simulium vargasi* n. sp. Nymphe : A) nymphe et cocon en vue dorsale ; B) en vue latérale.

L'arrangement des filaments naissant au-dessus de ceux dont il vient d'être question, ne paraît pas aussi constant. En effet, chez une des nymphes examinées, qui présentait au total 15 filaments grêles au lieu de 16, nous avons pu noter de légères différences en comparant l'appareil de droite à celui de gauche (fig. 6, B et C). L'ornementation de la paroi de la hampe est constituée par un réseau à mailles irrégulières (fig. 6, D).

Tête et thorax : tégument recouvert de tubercules discoïdes peu nombreux ; trichomes simples.

Abdomen. Dorsalement : sur le quatrième et le cinquième segment, une rangée de huit crochets disposés en deux groupes de quatre de part et d'autre de la ligne médiane ; sur les septième, huitième et neuvième segments, une rangée d'épines tournées vers l'arrière ; à l'extrémité du neuvième segment, une paire d'épines de taille moyenne. *Ventrale-*

ment quatre crochets sur le cinquième segment, deux crochets sur les sixième et septième segments.



Fig. 6. — *Simulium vargasi* n. sp. Appareil respiratoire de la nymphe. A) exemplaire à 16 filaments. B) et C) exemplaire à 15 filaments.

Cocon (fig. 5). — *Longueur :* 4 mm. environ. En forme de poche simple, avec logette interne. Un prolongement médian dorsal à l'ouverture, qui n'est pas renforcée par un tissage plus serré.

Cette nymphe nous paraît devoir être rapprochée de celle de quelques espèces africaines déjà connues : *S. mac mahoni* de Meillon, 1940 (= *S. altipartitum* Roubaud et Grenier, 1943 (*)), *S. phoroniformis* de Meillon, 1937, *S. bequaerti* Gibbins, 1936 (*b*) et *S. hissetteum* Gibbins, 1936 (*b*). C'est surtout de cette dernière espèce, connue du Congo Belge, que *S. vargasi* est le plus proche. Cependant, la répartition des filaments secondaires sur la hampe et la différence d'aspect de l'extrémité distale de celle-ci (arrondie chez *S. hissetteum*, divisée chez *S. vargasi*) permettent de différencier les deux formes.

Larve — *Longueur* au dernier stade : 6 mm. *Tête* : de teinte claire, avec pratiquement pas de taches pigmentaires discernables sur le fronto-clypeus, ni latéralement sur les plaques épicraniales ; pas de « sourcil »

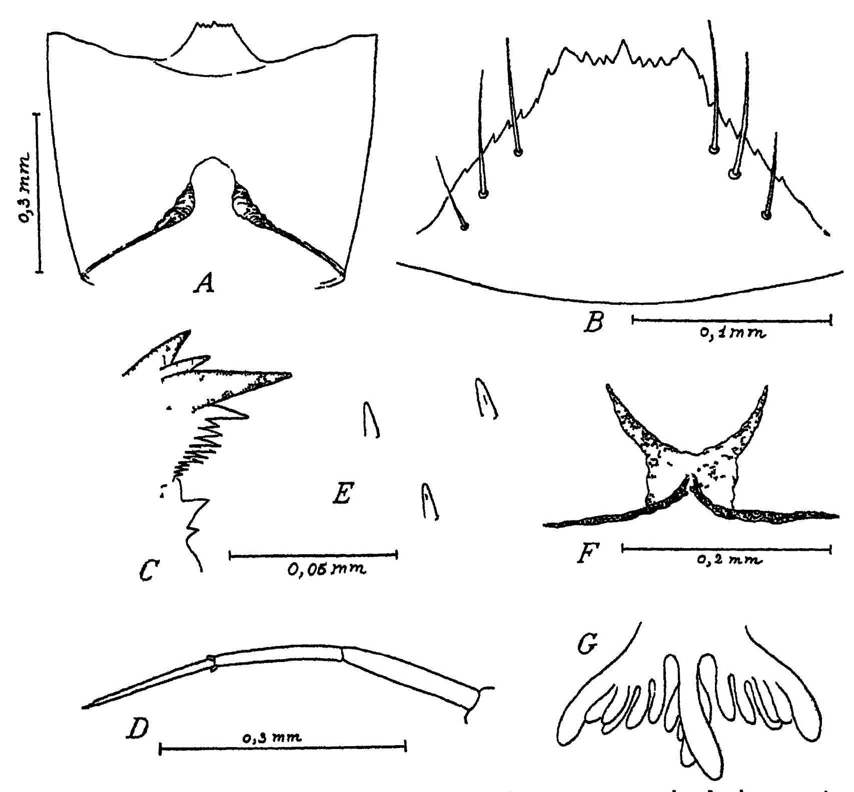


Fig. 7. — *Simulium vargasi* n. sp. Larve. A) échancrure ventrale de la capsule céphalique ; B) submentum ; C) mandibule ; D) antenne ; E) écailles tégumentaires de la région dorsale de l'abdomen ; F) sclérite anal ; G) papilles rectales.

(*) Cette espèce, décrite pendant la guerre, dans l'ignorance du travail de de Meillon, doit être considérée en effet comme synonyme de *S. macmahoni* de M.

au-dessus des taches oculaires. Echancrure ventrale n'atteignant pas la moitié de la distance séparant la bordure postérieure de la tête de la base du submentum (fig. 7, A) *Submentum* et *mandibule :* comme sur la figure 7 B et C. *Antenne :* légèrement plus longue que la hampe de la prémandibule et constituée de 3 articles de longueur sensiblement égale (fig. 7, D).

Abdomen : pigmentation brunâtre, la partie dorsale paraît annelée, cet aspect étant dû au fait que chaque segment présente une zone pigmentée, séparée de celle du segment précédent et du segment suivant par une zone claire aussi large que la bande pigmentée. La paroi dorsale de la partie terminale renflée de l'abdomen est recouverte d'épines (fig. 7, E). Une paire de papilles ventrales coniques, à l'extrémité de l'abdomen. Sclérite anal comme sur la figure 7, F, pas de petit sclérite latéral.

Papilles rectales : chaque papille latérale porte 5 à 6 digitations secondaires, alors que la papille médiane en porte seulement 3 (fig. 7, G).

L'espèce est dédiée, en amical hommage, au docteur L. Vargas, Chef du laboratoire d'entomologie, à l'Institut d'Hygiène et des Maladies tropicales de Mexico.

Provenance. — 5 nymphes et 50 larves, 30 km. à l'Est de Yokadouma, dans un torrent coupant la piste, dite des « Bidjoukis », se dirigeant vers Nola (Oubangui). Le gîte était situé à 650 m. d'altitude environ, dans un torrent au lit constitué de rochers (gneiss) sur lesquels se tenaient les larves et les nymphes.

S. schoutedeni Wanson, 1947.

Cette espèce n'a été signalée jusqu'ici que du Congo Belge, dans la région de Banningville, par Wanson. D'après cet auteur, les larves et les nymphes se trouvent dans des rivières à cours rapide et se tiennent dans des endroits où la vitesse du courant atteint 1 m. à la seconde. Elles sont souvent accompagnées par celles de *S. unicornutum*, *S. cervicornutum*, *S. griseicolle* et sont fixées sur des feuilles et des branches d'arbres. Les nymphes sont plutôt rares.

Les nymphes trouvées à Yaoundé possèdent un appareil respiratoire correspondant tout à fait à la figure que donne Wanson. Le tégument céphalique et thoracique présente des tubercules discoïdes nombreux et des trichomes simples. Les espèces accompagnatrices étaient ici : *S. unicornutum*, *S. alcocki*, *S. alcocki* var. *henrardi*, *S. palmeri*, *S. roubaudi* n. sp. Les caractéristiques écologiques sont les mêmes que pour *S. roubaudi* n. sp. (voir plus haut).

Provenance. — Yaoundé, ruisseau sur la route Yaoundé-Douala (km. 6) à l'entrée de Nkol-Bisson : 5 nymphes (décembre 1948, J. Rageau).

S. alcocki Pomeroy.
S. alcocki var. *henrardi* Gibbins.

LARVE. — La description de la larve de *S. alcocki* a été donnée dans un travail antérieur (ROUBAUD et GRENIER, 1943). La présence de nombreuses écailles sur la face dorsale de la partie renflée de l'abdomen avait été signalée alors, en indiquant que ces écailles étaient de deux types différents : les unes larges à leur bord distal, et se terminant par 3 à 4 denticulations acérées, les autres renflées dans leur partie moyenne et s'effilant à leur extrémité. L'examen de larves au dernier stade (devant donner des nymphes à 7 filaments) provenant de Yaoundé, nous a montré que les écailles abdominales étaient en réalité *toutes du même type denticulé*, l'aspect filiforme décrit est dû à ce que certains éléments se présentent de champ au lieu de se présenter à plat. Nous donnons également l'aspect de l'échancrure ventrale de la capsule céphalique (fig. 3, F).

La nymphe de *S. alcocki* possède un appareil respiratoire dont les 7 filaments sont disposés suivant la formule 2-3-2. GIBBINS (1941), dans sa dernière publication, a, sans en donner de dessin, décrit la nymphe de la variété *henrardi* qui est caractérisée par un appareil respiratoire répondant à la formule 2-4-2. Cet auteur rapportait alors cette forme à l espèce signalée de Gbanga (Liberia) par BEQUAERT (1930), opinion qui fut partagée ultérieurement par WANSON et HENRARD (1944).

Nous n'avons pas eu la possibilité d'examiner les exemplaires déterminés par GIBBINS, mais, si nous nous reportons au dessin donné par BEQUAERT, il nous semble que les nymphes décrites par ce dernier correspondent plutôt à celles de *S. schoutedeni* décrites plus tard par WANSON (1947). En effet, chez les deux formes, le pédoncule commun portant les 8 filaments respiratoires est très long, ce qui n'apparaît ni chez les nymphes de *S. alcocki* ni chez celles possédant 8 filaments, trouvées à Yaoundé et que nous pensons être celles de la variété *S. henrardi*.

A propos de cette espèce et de sa variété, nous rapporterons les observations suivantes : dans les récoltes que nous avons examinées, nous avons trouvé parfois, dans le même gîte, un mélange de nymphes à 7 filaments (2-3-2) et de nymphes à 8 filaments (2-4-2). Ainsi, dans le prélèvement fait à Mvog-Ada (rivière Mfoundi) la proportion était la suivante : 14 exemplaires à 7 filaments pour 36 à 8 filaments. Nous devons ajouter que parmi ces dernières, la plupart possédaient 8 filaments d'égale longueur, alors qu'un petit nombre (3 exemplaires) possédaient au contraire, sur l'appareil de

droite et sur celui de gauche, un filament surnuméraire rudimentaire (fig. 8). Enfin certains individus (4 exemplaires) portaient d'un côté 8 filaments et de l'autre côté 7 filaments seulement.

Provenance. — 1° Ruisseau du quartier Melen à Yaoundé. 7 nymphes de *S. alcocki* (11 juillet 1949, J. Rageau).

2° Affluent de la rivière Mfoundi, quartier de Mvog-Ada, à Yaoundé, en plein village indigène. Très nombreuses larves et nymphes dans un ruisseau à fond sableux ou latérique, recouvert par un tapis serré de plantes aquatiques ; courant modéré ; température de l'eau (vers 16 heures) : 28° C. Les indigènes ne se plaignent pas d'être piqués et n'ont jamais remarqué l'existence des insectes adultes (*) (11 juillet 1949, J. Rageau). Les nymphes appartenaient aux deux formes (*S. alcocki* et ce que nous croyons être la variété *henrardi*), dans la proportion signalée plus haut.

3° Ruisseau sur la route Yaoundé Douala (km. 6), à l'entrée de Nkol-Bisson (1 décembre 1948, J. Rageau).

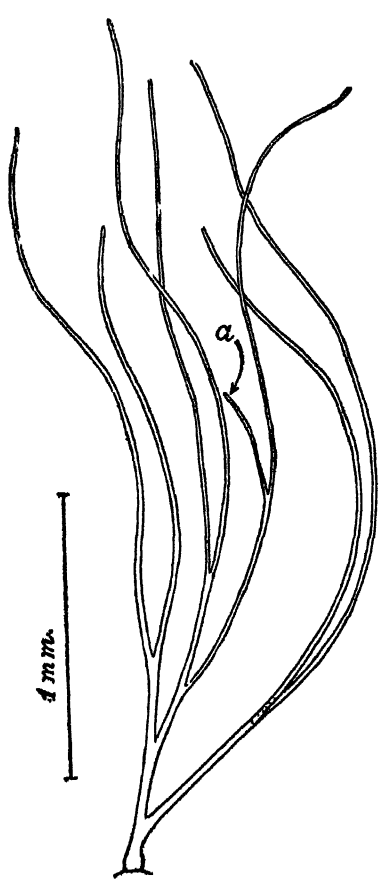


Fig. 8. — *Simulium alcocki* var. *henrardi* (?). Appareil respiratoire de certains exemplaires.

S. unicornutum Pomeroy.

Ainsi que le font remarquer Wanson et Henrard (1944) les nymphes de cette espèce présentent un polymorphisme assez remarquable, intéressant l'appareil respiratoire et consistant en des différences dans les longueurs respectives des branches supérieure (dorsale) et inférieure (ventrale) de la branchie. A Yaoundé, dans une même station, nous avons constaté la présence de nymphes dont chaque appareil respiratoire

(*) Gibbins (1941) rapporte que cette petite simulie a été observée se nourrissant sur des volailles.

affectait la forme d'un J ; chez certaines la branche ventrale de ce J était nettement plus courte que le corps de la nymphe et la longueur de la branche dorsale était sensiblement égale au 1/3 de la longueur de tout l'appareil respiratoire. D'autres nymphes correspondaient au type trouvé à Léopoldville par les auteurs belges et qui, d'après la figure, nous paraît correspondre à la forme décrite de l'Uganda par GIBBINS (1935, p. 239). Chez ces dernières la branche ventrale de la branchie est plus longue que la nymphe et la branche dorsale représente le 1/4 de la longueur totale du filament. Dans ce gîte nous n'avons pas trouvé de nymphes correspondant au type originel décrit par POMEROY (1920-1922) et présentant un tube respiratoire en U constitué de deux branches sensiblement égales. Nous n'avons pas trouvé non plus d'exemplaires correspondant au type décrit sous le nom de *S. wolfsi* par WANSON et HENRARD (1944) et assimilé plus tard par WANSON (1947) à *S. unicornutum*. Par contre, dans cette même récolte, certaines nymphes possédaient un tube respiratoire plus renflé dans sa partie moyenne.

Tout ceci fait apparaître l'existence, chez cette espèce, de variations individuelles ou peut être même locales. Cependant faut-il se hâter de considérer certaines formes voisines de *S. unicornutum* comme de simples « variétés » de cette espèce ? WANSON et HENRARD dans leur description de *S. wolsfi* notaient des différences de coloration entre les imagos de cette espèce et ceux de *S. unicornutum*. Faut-il rappeler que chez d'autres Diptères, par exemple chez les *Culicidæ* et les *Drosophilidæ*, on a donné le statut d'espèce à des formes à peu près, ou même complètement, indistinctes morphologiquement, mais présentant des différences biologiques et physiologiques bien tranchées ? Il nous semble que pour certaines espèces de simulies africaines, dont la dispersion géographique est considérable, il serait intéressant de déterminer si des formes se présentant, en certaines régions, comme de simples variations individuelles, ne sont pas, en d'autres régions, des formes locales bien individualisées.

La description de la larve au dernier stade a été donnée par GIBBINS (1936 *a*) ; cependant certains caractères n'ont pas été signalés par cet auteur. Nous les mentionnerons ici, car ils pourront aider éventuellement à l'établissement d'une clef de détermination. Ce sont les suivants :

1° La forme de l'échancrure ventrale de la capsule céphalique (fig. 9, A).

2° L'existence de chaque côté du disque de fixation, au-dessus de la couronne de crochets, d'un petit sclérite latéral (*Scl.*, fig. 9, C).

3° L'aspect des nombreuses écailles spatulées recouvrant la paroi dorsale de la partie renflée de l'abdomen. GIBBINS (fig. 21, *e*) les a représentées sans trace de denticulation, à leur extrémité distale, alors que chez

les larves provenant de Yaoundé, le bord distal de chaque écaille présente l'aspect dessiné sur la figure 9, D.

4° La forme des dents inférieures (processus *ip*) du bord interne de la mandibule (fig. 9, B) : celles-ci sont moins acérées que chez les exemplaires étudiés par GIBBINS.

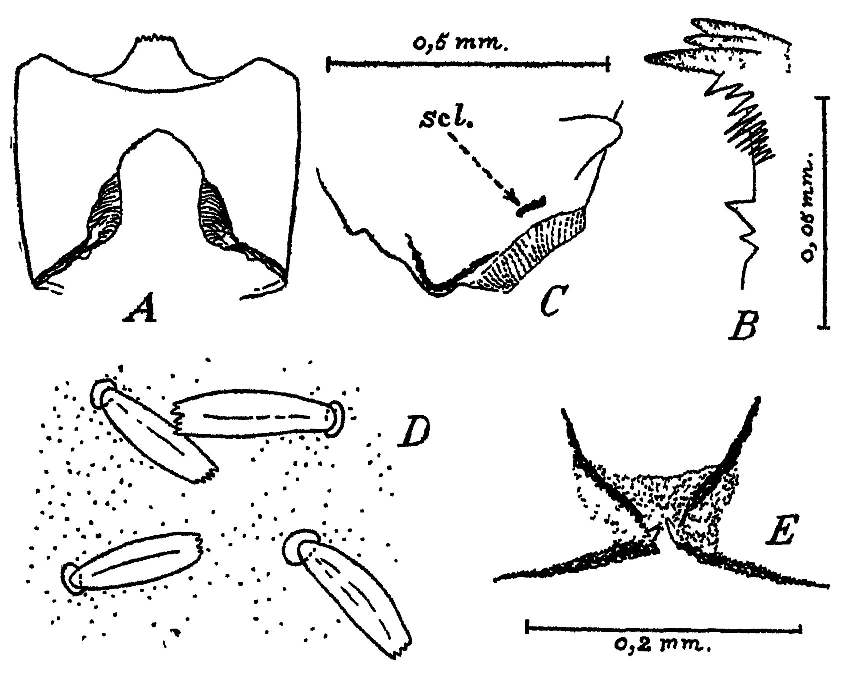


FIG. 9 — *Simulium unicornutum* Pom. Larve : A) échancrure ventrale de la capsule céphalique ; B) mandibule ; C) extrémité abdominale vue latéralement ; D) écailles tégumentaires de l'abdomen ; E) sclérite anal.

Provenance. — Ruisseau de Nkol-Bisson sur la route de Yaoundé-Douala, très nombreuses larves et nymphes (1er décembre 1948 et 11 juin 1949, J. RAGEAU), en compagnie des espèces signalées précédemment (voir à *S. roubaudi*).

S. palmeri Pomeroy.

Cette simulie, dont le mâle, la femelle et l'appareil respiratoire de la nymphe ont été décrits par POMEROY (1920-1922), n'a jamais été signalée que de l'Ouest africain (Nigeria, 15 janvier 1921, POMEROY ; Sierra Leone, riv. Sawa, D. B. BLACKLOCK). Nous faisons connaître un autre point de capture : 5 dépouilles nymphales de

cette forme ont été trouvées dans le prélèvement provenant du ruisseau de Nkol-Bisson, le long de la route Yaoundé-Douala (voir précédemment à *S. roubaudi*).

S. ruficorne Macquart.

La dispersion géographique considérable de cette espèce banale est bien connue, ainsi que la rhéophilie peu marquée de ses formes larvaires, mais on ne sait rien concernant la biologie des imagos. Trois gîtes larvaires ont été découverts à Yaoundé. Nous complétons, comme suit, la description de la larve déjà donnée par GIBBINS (1936).

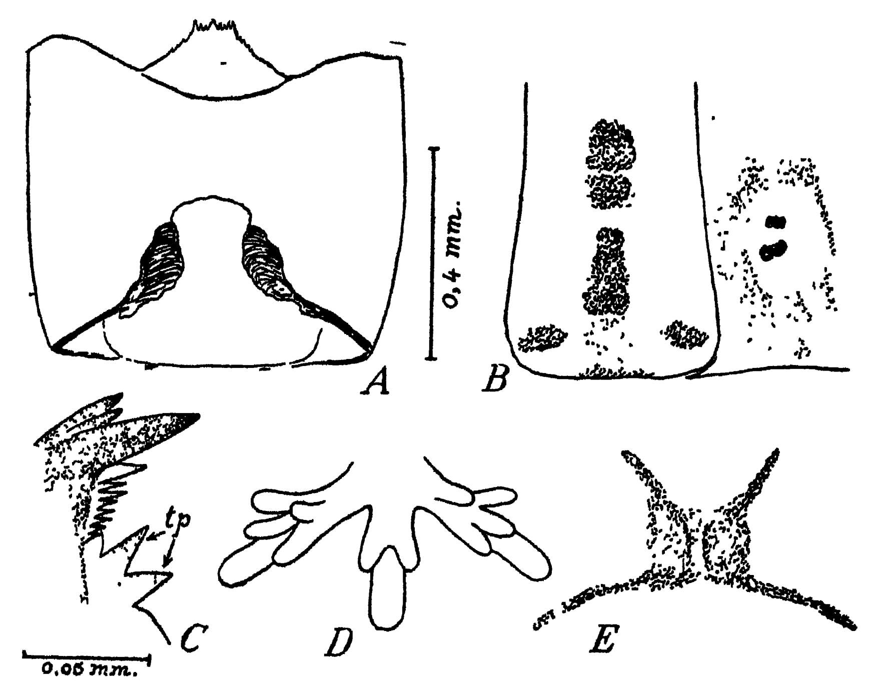


Fig. 10. — *Simulium ruficorne* Macq. Larve A) échancrure ventrale de la capsule céphalique; B) ornementation du frontoclypeus et de la plaque épicraniale; C) mandibule, D) papilles rectales, E) sclérite anal

1° L'échancrure ventrale de la capsule céphalique est représentée sur la figure 10, A.

2° Les denticulations inférieures du bord interne de la mandibule (processus *tp*) sont un peu différentes (fig. 10, C) de celles figurées par GIBBINS pour les larves de l'Uganda.

3° Les papilles rectales sont différentes chez les larves de Yaoundé. En effet, GIBBINS (p. 235) indique dans sa description « branchies anales comme chez *S. hirsutum* » c'est-à-dire qu'elles présentent, si nous nous reportons à la description de cette espèce, une digitation médiane simple alors que chaque digitation externe porte une petite projection latérale en forme de pouce. Les branchies rectales des larves de Yaoundé sont ainsi constituées : la digitation médiane porte une paire de petites projections basales et chaque digitation externe porte 4 petites digitations (fig. 10, D).

Provenance. — *a*) Ruisseau Mingoa, à Yaoundé, dans la ville même (altitude : 750 m.). Ce cours d'eau traverse la route Yaoundé-Kribi. Dans le ruisseau lui-même et dans les drains du marécage environnant, très nombreuses larves et nymphes fixées sur les plantes aquatiques (graminées et *Ottelia ulvifolia* Walp (*)), les feuilles et les rameaux d'*Eucalyptus* tombés dans le cours d'eau. Celui-ci a peu de profondeur (20 cm. environ) ; c'est un cours d'eau lent sauf aux endroits où se produisent de petites déclivités. La végétation est abondante seulement sur les fonds sableux ou argileux. Sur les seuils rocheux où la profondeur est très faible (5 à 15 cm.) la température de l'eau atteint 29° à 14 heures, les simulies paraissent localisées aux endroits où la température, à la même heure, n'est que de 26° à 27°. L'eau est très riche en matières organiques, le ruisseau étant utilisé par les indigènes comme latrine et comme égoût (11 juin 1949, J. RAGEAU).

b) Ruisseau Ekozoa, à Yaoundé, quartier Briqueterie, courant lent, température de l'eau : 25° ; en compagnie de *S. alcocki*.

c) Quelques nymphes dans un « ruisseau » le long de la route Yaoundé-Douala (km. 4). Ce ruisseau constitué par des eaux de ruissellement est de faible profondeur (20 cm.). Le fond est argileux ou latéritique, le courant très lent, la température de l'eau atteint 20° C, vers 16 heures (2 avril 1946, J. RAGEAU).

S. damnosum Theob.

Quatre points de capture sont à signaler :

1° Bac de la rivière Sanaga, près des chutes de Nachtigal, sur la route Yaoundé-Bafia, à 72 km. de Yaoundé ; dans le voisinage du fleuve, de très nombreuses femelles attaquent l'homme. Les gîtes larvaires se trouvent vraisemblablement dans les chutes ou près de celles-ci, mais ces gîtes sont difficilement accessibles, en raison de la violence du courant et de la végétation inextricable

(*) Famille : *Hydrocharitaceæ*.

défendant les abords du fleuve ; celui-ci coule, dans cette région, sur un fond rocheux dépourvu de végétation sauf sur les rives (J. RAGEAU, 14 novembre 1948 ; Docteur P. ROUSSEL, 6 mai 1948) ;

2° Au bac de la rivière Dibamba, à 25 km. de Douala. Nombreuses femelles, très agressives, aux abords du fleuve. Les larves doivent se trouver dans celui-ci, mais ceci n'a pu être vérifié, car une très abondante végétation interdit l'accès des rives (18 août 1948, J. RAGEAU). Un foyer d'onchocercose a été signalé en 1937 dans cette région ;

3° Bégui, près Bafia, aux abords de la rivière Okoué (29 août 1949, J. RAGEAU) ; nombreuses femelles très agressives ;

4° Yangben, 45 km. de Bafia, aux abords de la rivière Aouanga ; nombreuses femelles piquant l'homme (4 septembre 1949, J. RAGEAU).

Institut Pasteur, Paris.
Service général d'Hygiène mobile et de Prophylaxie, Yaoundé.

BIBLIOGRAPHIE

BEQUAERT (J.). — Simuliidæ, in *The African republic of Liberia and the Belgian Congo*, Harvard. Univ. press, Cambridge, 1930, p. 856-858.

GIBBINS (E. G.). — Uganda Simuliidæ. *Trans. Roy. ent. Soc. London*, 1936 (*a*), 85, p. 217-242.

GIBBINS (E. G). — Congo Simuliidæ. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1936 (*b*), 30, p. 133-150.

GIBBINS (E. G.). — Notes on the Ethiopian Simuliidæ III. *East Afr. Med. Jl*, 1941, 18, p. 210-218.

MEILLON (B. DE). — On the Ethiopian Simuliidæ. *Bull. ent. Res.*, 1930, 21, pt. 2, p. 185-200.

MEILLON (B. DE). — New Simuliidæ from Kenya. *East Afr. Med. Jl*, 1940, 16, p. 446-449.

POMEROY (A. W.). — New species of African Simuliidæ and further studies on the early stages. *Bull. ent. Res.*, 1923, 12, p. 457-463.

ROUBAUD (E.) et GRENIER (P.). — Simulies de l'Ouest africain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1943, 36, p. 281-311.

WANSON (M.). — Simulies congolaises élevées dans la région de Banningville et description d'espèces nouvelles. *Rev. Zool. et bot. afric.*, 1947, 40, p. 195-218.

WANSON (M.) et HENRARD (C). — Les Simulies de Léopoldville. Description d'espèces nouvelles. *East Afr. Med. Jl*, 1944, 21, p. 34-47.

SOCIETE DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCES DU 5 JUILLET 1949

Résumé des communications présentées.

M. DE LOSTALOT : *Deux observations de « cœur en accordéon »* (présentation de clichés).

L'auteur attire l'attention sur trois points :

1° Variations considérables du volume de l'aire cardiaque ;

2° Nécessité en présence de troubles fonctionnels cardiaques pouvant passer pour banaux de pratiquer un examen radiologique ;

3° Efficacité spectaculaire d'un traitement prolongé par la Bévitine et l'ouabaïne intraveineuses.

Problème étiologique : Possibilité de béri-béri à forme cardiaque pure (absence d'œdèmes et de signes neurologiques).

Discussion. — M. VEYRE fait remarquer que le fait que des doses faibles de Bévitine aient amené une telle amélioration est en faveur de l'origine avitaminosique de l'affection mais que la seule preuve qu'on pourrait lui apporter serait celle de l'hyperpyruvicémique seul test actuellement reconnu du béri-béri.

M. M. PAYET. Le paludisme ne serait-il pas entré en cause ?

M. DE LOSTALOT répond par la négative puisque le malade ne présente ni grosse rate ni hématozoaires dans le sang.

M. VEYRE et Mme NAULEVADE : *Deux cas d'hétérotaxie avec des radiographies très démonstratives.*

M. P. VEYRE et P. RAZAFINIMANANA : *Etude statistique de crâne de nouveau-nés malgaches.*

P. Veyre et P. Razafinimanana ont étudié 174 crânes de nouveau-nés malgaches à terme. Les auteurs estiment que les indications d'interventions dans les bassins rétrécis ou limite restent les mêmes qu'en Europe.

M. H. Journe : *Hémorragie protubérantielle de cause indéterminée chez un enfant de 9 ans.*

M. H. Journe et Raharijaona : *Image radiologique d'un cas de diverticule duodénal.*

SÉANCE DU 2 AOUT 1949

M. de Lostalot : *Présentation d'un cas de cirrhose paludéenne.*

Discussion. — M. Radaody-Ralarosy demande si l'auteur a déjà observé des cas de cirrhose bronzée ?

M. de Lostalot répond par la négative.

MM. P. Veyre et Raharijaona : *Présentation d'une forme osseuse de la maladie de Recklinghausen.*

Présentation de clichés d'une ostéite fibro-kystique avec lésions osseuses généralisées (crâne, clavicules, côtes, tibias, cubitus) évoluant depuis trois ans.

MM. Bajolet, Gonnet, Petit et Robinson : *Disjonction craniofaciale traumatique* (présentation de malades et de clichés).

M. H. Journe : *Artérite oblitérante des extrémités des quatre membres. Coexistence de vitiligo* (présentation de malade). Discussion pathogénique.

Discussion sur les rapports entre cette atteinte vasculaire diffuse et le vitiligo dans la pathogénie desquels on attribue dans les deux cas une origine neuro-végétative. Existence possible à la base d'un trouble endocrinien surrénal. Remarques sur l'absence de l'hypertension artérielle.

SÉANCE DU 6 SEPTEMBRE 1949

M. H. Journe. *Nouveau cas d'arachnoïdite de la fosse cérébrale postérieure.* Observation clinique. Présentation de pièces anatomiques.

Discussion. — M. de Lostalot.

M. de Lostalot : *Observation d'un syndrome de Fiessinger-Leroy.*

Discussion. — MM. Journe, Lepage, Radaody-Ralarosy, Veyre et Courdurier.

M. Poisson : *Note sommaire sur l'épidémie de maladie de Carré ayant sévi sur les chiens de Tananarive en 1949.*

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 4e TRIMESTRE, No D'ORDRE 904, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS.
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL No 2068. — 12-1949.

QUARANTE-DEUXIÈME ANNÉE 1949 Nos 11-12.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

COMMUNICATIONS

ÉTUDE DE 84 SOUCHES DE *SHIGELLA*, ISOLÉES A MADAGASCAR D'AOUT 1948 A JUILLET 1949

Par R. NEEL, S. SZTURM, M. et D. PIECHAUD (*)

La dysenterie bacillaire, tout au moins en tant que maladie des pays tropicaux, a été certainement décrite pour la première fois à Madagascar (1). Dès 1656, lors de l'occupation de Fort-Dauphin par les Français, BOURDAISE la mentionne sous le nom de « sorat ».

Cette infection est retrouvée dans la même région par SICÉ, se basant sur l'allure clinique de la maladie et son comportement épidémiologique (2). La preuve bactériologique locale est apportée en 1938 par ROBIC qui isole les premiers bacilles dysentériques malgaches (3). Successivement HÉRIVAUX (4), GIRARD (5) et ROBIC (6) observent à nouveau leur présence. Des bacilles de SHIGA, de HISS et de FLEXNER sont signalés ensuite régulièrement dans la pratique courante du Laboratoire clinique de l'Institut Pasteur de Tananarive.

Comme, pour la période d'une année s'étendant d'août 1948 à juillet 1949, nous avons isolé 84 entérobactéries appartenant au Genre *Shigella*, nous avons pensé qu'une étude biochimique et antigénique de ces bacilles pouvait présenter un certain intérêt et donner une idée de la fréquence respective des types rencontrés.

(*) Séance du 9 novembre 1949.

FRÉQUENCE DES DIFFÉRENTS TYPES DE *Shigella*

Nous avons adopté pour le classement de nos 84 souches la classification d'EWING, 1949 (7).

75 d'entre elles, se répartissant en 12 espèces ou types différents ont été identifiées. Les 9 autres n'ont pu être rangées parmi les types actuellement connus.

Le tableau I condense les résultats obtenus.

Shigella alcalescens, qui forme le Groupe E d'EWING, n'a pas été rencontrée.

TABLEAU I

Fréquence des différents types de Shigella *à Madagascar.*

Groupe	Espèce ou type	Nombre
A	*Shigella dysenteriæ I* (Bacille de SHIGA)	6
	Shigella dysenteriæ II (Bacille de SCHMITZ)	4
	Shigella dysenteriæ III (Bacille Q 771 de SACHS)	1
	Shigella dysenteriæ non classée	1
B	*Shigella flexneri I* (Type V d'ANDREWES)	4
	Shigella flexneri II { (Type X d'ANDREWES) 15 / (Type Y d'ANDREWES) 2 }	17
	Shigella flexneri IV (Bacille 103 de BOYD)	3
	Shigella flexneri V (Bacille P 119 de BOYD)	3
	Shigella flexneri VI (Bacille 88 de BOYD)	23
	Shigella flexneri non classées	5
C	*Shigella boydii III* (Bacille D I de BOYD)	1
	Shigella boydii V (Bacille P 143 de BOYD)	2
	Shigella boydii non classées	3
D	*Shigella sonnei* (Bacille de SONNE)	7
	Shigella dispar	4

Indépendamment de ces 84 souches, il a été aussi identifié 3 bacilles de WAKEFIELD que nous ne classons pas dans le Genre *Shigella* en raison de leur mobilité, bien qu'étiologiquement ils peuvent être la cause de syndrome dysentérique et que certains auteurs les décrivent sous le nom de *Shigella* Wakefield.

Les espèces les plus fréquemment rencontrées à Tananarive sont donc celles du groupe B ou groupe des *Shigella flexneri*, en particulier les types II et VI, tandis que *Shigella dysenteriæ I* ou bacille de SHIGA est relativement rare.

A titre indicatif et en accord avec les résultats précédents, signalons que de janvier 1947 à décembre 1948, pour 748 coprocultures,

nous avons isolé 170 bacilles du Genre *Shigella* se répartissant ainsi :

Bacille de Shiga	11
Bacilles du groupe Schmitz-Sachs	3
Bacilles du groupe Flexner Boyd	145
Bacilles du groupe Sonne-Dispar	11

Nous n'avons pas tenu compte de ces chiffres, les souches isolées après juillet 1948 ayant été seules étudiées complètement.

Nous donnons à titre comparatif la statistique établie aux Indes par Boyd (8) sur des critères épidémiologiques et bactériologiques identiques (Étude prolongée d'une endémie avec poussées épidémiques, identification biochimique et antigénique des bacilles isolés).

Tableau II

Fréquence comparée des types de Shigella *à Madagascar et aux Indes.*

Groupe	Espèce ou type	Madagascar	Indes
A	*Shigella dysenteriæ I*	7,1 o/o	14,9 o/o
	Shigella dysenteriæ II	5,8 »	5,4 »
B	*Shigella flexneri I* et *II*.	25 »	52,6 »
	Shigella flexneri VI	27,4 »	4,4 »
	Autres *Shigella flexneri*	7,1 »	4,3 »
C	*Shigella boydii*	3,6 »	4,9 »
D	*Shigella sonnei* et *dispar*	13,2 »	9,2 »
?	*Shigella* non classées :		
	mannite négatives	1,2 »	1 »
	mannite positives	9,5 »	3,1 »

Particularités biochimiques ou antigéniques

Au point de vue biochimique, quelques-unes des souches précédentes ont présenté des caractères anormaux qui méritent d'être signalés :

— les 3 souches de *Shigella flexneri IV* n'ont pas attaqué la mannite et étaient comparables à la variété Newcastle de *Shigella flexneri VI*, fait déjà signalé par Mac Lennan (9) ;

— aucune des 22 souches de *Shigella flexneri VI* n'ont attaqué la dulcite, 7 seulement le maltose, 5 fermentaient la saccharose à l'isolement, propriété qui disparut après plusieurs repiquages.

Au point de vue antigénique, il est à remarquer que l'une des

4 souches de *Shigella flexneri I* présentait un antigène de surface et n'était agglutinable qu'après ébullition, particularité observée avec *Shigella alcalescens* par Archer (10).

Enfin 9 souches n'ont pu être actuellement classées parmi les espèces actuellement décrites :

1° l'une d'elles, n'utilisant ni le lactose, ni la mannite, a été considérée comme étant une *Shigella dysenteriæ* et rangée par suite dans le groupe A d'Ewing. Elle s'apparente biochimiquement à la souche 1831 de Wheeler et Stuart (11) ;

2° 5 autres, ayant des antigènes de groupe communs avec les *Shigella flexneri*, ont donc été classées dans le groupe B d'Ewing ;

3° les 3 dernières présentant les caractères biochimiques mais non sérologiques des *Shigella boydii*, ont donc été placées dans le groupe C d'Ewing

Ces souches feront l'objet de notes spéciales une fois leur étude antigénique parachevée (12).

Les manifestations cliniques a l'isolement

Il est nécessaire de préciser que toutes ces souches ont été isolées, faute de gélose S. S., sur gélose ordinaire lactosée au bleu de bromothymol. Il était toujours repiqué quelquefois 3, le plus souvent 4 et 5 colonies vert-bleues, prélevées autant que possible sur les divers tubes d'isolement ensemencés afin de pouvoir déceler dans la mesure du possible une association de plusieurs *Shigella* ou une association *Shigella-Salmonella*.

Toutes ces souches proviennent d'une premier isolement pratiqué sur des selles non seulement fraîchement émises mais encore recueillies à la période de début de la maladie, Dumas (13) ayant attiré l'attention sur l'apparition tardive vers le 5e jour de germes jouant le rôle d'agents d'infection secondaire et en imposant alors pour des dysentériques vrais.

Dans ces conditions, les 75 bacilles dysentériques identifiés ont été isolés 63 fois à partir d'un syndrome dysentérique macro- et microscopique typique, 10 fois à partir d'un syndrome diarrhéique et 2 fois à partir de selles normales.

Dans les selles diarrhéiques ont été rencontrées :

Shigella dysenteriæ I	1 fois
Shigella dysenteriæ II	1 fois
Shigella flexneri II	3 fois
Shigella flexneri VI	2 fois
Shigella dispar	3 fois

Dans les selles normales ont été trouvées :

Shigella flexneri VI . . . . 1 fois
Shigella dispar . . . . 1 fois

Shigella dispar n'a pas été à l'origine de syndrome dysentérique.

La provenance des 9 *Shigella* non classées est la suivante : melæna 1 fois, syndrome dysentérique 7 fois et selle normale 1 fois. Dans ce dernier cas il s'agissait d'une *Shigella flexneri*, dont trois autres souches identiques ont été isolées à l'occasion de syndrome dysentérique.

Rappelons pour mémoire qu'à Tananarive la dysenterie bacillaire, très répandue, est favorisée par les écarts journaliers de température et les conditions hygiéniques défectueuses. Maladie bénigne, elle y règne à l'état endémique, avec un rythme saisonnier marqué (début de la saison des pluies : novembre à janvier). Sur ce fond endémique se greffent de petites épidémies localisées. Cependant la dysenterie peut revêtir parfois une forme épidémique grave, comme en 1944 à l'île d'Anjouan (Archipel des Comores), où plus de la moitié de la population fut atteinte, avec notamment une forte mortalité infantile (14).

Les formes associées

Si nous avons observé peu fréquemment la présence d'amibes saprophytes dans les selles ensemencées, nous avons aussi noté les associations pathogènes suivantes :

Shigella boydii V avec *Entamœba dysenteriæ*,
Shigella flexneri II avec *Salmonella anatum*,
Shigella flexneri VI avec *Salmonella typhi murium*.

L'association bacille dysentérique-amibe pathogène est connue depuis longtemps. L'association *Shigella-Salmonella* n'a pas encore été signalée à notre connaissance et présente un grand intérêt, les Salmonelles pouvant, entre autres manifestations cliniques, être à l'origine de syndrome dysentérique (*).

C'est ainsi qu'en collaboration avec Mme Grabar et L. Le Minor

(*) A ce propos nous avons été amené, en raison des circonstances de l'isolement, à considérer comme pathogènes et étiologiquement responsables de syndrome dysentérique :

3 fois des bacilles de Wakefield, dont 1 en association avec *Salmonella london*, 3 fois des *Proteus rettgeri* non gazogènes, 2 fois des *Proteus morganii* immobiles, 2 fois des *Escherichia coli* intermédiaires ayant des antigènes communs avec les *Shigella flexneri*, 2 fois des paracôlons immobiles, non gazogènes et non indologènes.

nous avons observé à Madagascar 18 syndromes dysentériques relevant de cette étiologie, les germes en cause étant *Salmonella typhi murium*, *Salmonella newport*, *Salmonella london* et *Salmonella anatum* (15).

Conclusions

1. En résumé, nous avons retrouvé à Madagascar en 1948-1949, 12 types différents de *Shigella*, d'après la classification d'Ewing, 1949.

2. Comme dans les autres pays tropicaux, *Shigella dysenteriæ I* ou bacille de *Shiga* n'a pas un rôle prépondérant dans l'étiologie des dysenteries bacillaires et le groupe prédominant est le groupe B d'Ewing ou *Shigella flexneri*.

3. Les *Shigella* lactose positives se rencontrent assez fréquemment.

4. Certains types rares ont pu être retrouvés.

5. De nouveaux types, en cours d'étude, ont été mis en évidence.

6. L'association microbienne *Shigella-Salmonella* n'est pas exceptionnelle.

Bibliographie

1. Cité dans Joyeux (Ch.) et Sicé (A.). — *Préc. de Med. Col.* Masson, 1937, p. 87.
2. Sicé (A). — *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1927, **20**, p. 464.
3. Robic (J.). — Même bulletin, 1928, **21**, p. 709.
4. Hérivaux (A.). — Même bulletin, 1930, **23**, p. 429.
5. Girard (G.). — Même bulletin, 1933, **26**, p. 168.
6. Robic (J.). — Même bulletin, 1936, **29**, p. 1126.
7. Ewing (W. H.). — *Journal of bacteriology*, 1949, **57**.
8. Cité dans Topley, Wilson and Miles. — *The princ. of Bact. and Immun.* Arnold, 1946.
9. Mac Lennan. — *Journ. of Path. and Bact.*, 1945, **57**, p. 307.
10. Archer. — *Journ. Roy. Army Med. Corps*, 1942, **79**, p. 109.
11. Wheeler (K. M.) et Stuart (C. H.). — *Journ. of Bact.*, 1949, **57**.
12. Szturm (D.), Piéchaud (D. et M.) et Néel (R.). — *Soc. Franç. de Microb.* Séance du 4 novembre 1949.
13. Dumas. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1919, **83**, p. 1308.
14. *Arch. Inst. Past. de Tananarive*, 1944, p. 34.
15. Neel (R.), Grabar (Mme) et Le Minor (L.). — *An. Inst. Past.* (à l'impression).

Institut Pasteur de Tananarive.
Service de Microbie générale de l'Institut Pasteur de Paris.

LÈPRE ET FILARIOSE CUTANÉE

Par J. TISSEUIL (*)

A l'Institut de la lèpre, en 1937, à Bamako, j'ai recherché, dans la peau de 32 lépreux, les microfilaires d'*Onchocerca volvulus*, parce que certains de ces malades présentaient des symptômes de cette infestation cutanée. Sur ces 32 lépreux, j'ai trouvé 12 malades porteurs de microfilaires ; six fois ces microfilaires se trouvaient dans des lésions plus ou moins riches en bacilles et six fois chez d'autres malades dont les lésions étaient négatives. Chez les 20 autres malades, qui ne sont pas porteurs de microfilaires, la moitié seulement avaient des lésions bacillifères.

Ainsi, l'infestation peut être mixte, bacille de Hansen et microfilaire, sans qu'un parasitisme puisse avoir une influence sur l'autre et sans que les microfilaires paraissent avoir une prédilection pour un terrain lépreux plus que pour l'autre.

Conclusions

Les microfilaires d'*Onchocerca volvulus* peuvent exister dans des lésions lépreuses qu'elles contiennent ou non des bacilles de Hansen.

Je les ai trouvées chez 12 des 32 lépreux examinés, dans une même proportion de 50 o/o de malades dont les lésions étaient riches en bacilles que de malades dont les lésions étaient sans bacilles.

LA VITAMINOTHÉRAPIE D2 A HAUTES DOSES (TRAITEMENT DE CHARPY) DANS LES FORMES TUBERCULOÏDES ET INDIFFÉRENCIÉES DE LA LÈPRE

Par H. FLOCH et P. DESTOMBES (**)

Les résultats très favorables enregistrés par la vitaminothérapie D2 à hautes doses dans le lupus tuberculeux par Charpy (1) ont été confirmés dans le monde entier. Morhardt écrivait récemment à ce « sujet : « Les cliniciens de tous les pays du monde ont confirmé

(*) Séance du 9 mars 1949.
(**) Séance du 12 octobre 1949.

« sans délai ni retard qu'on obtenait ainsi des guérisons comme on « n'en avait pas encore obtenu dans cette maladie, dont la marche « envahissante est d'ordinaire inéluctable. C'est même là peut-on « dire, un des succès les plus nets, les plus francs et les plus indis « cutables que la médecine ait jamais obtenus ! » (2). Il faut signaler « cependant que certains ont ajouté que : « Dans quelques cas la « médication reste inopérante.. .. Il persiste toujours quelques « lupomes... Le traitement de CHARPY n'entraîne pas la guérison « anatomique du lupus tuberculeux » (3).

Il a paru à quelques léprologues (4) qu'il pouvait être d'intérêt d'expérimenter la vitaminothérapie D2 à hautes doses dans la lèpre.

Nous en avons nous-même discuté à Rio de Janeiro avec CHARPY en octobre 1946; malheureusement nous n'avons pu pendant longtemps obtenir les produits nécessaires à cette expérimentation (5).

Si le mode d'action de la vitaminothérapie D2 à hautes doses est encore quelque peu mystérieux, il est certain que les lésions lupiques évoluent sur un terrain particulièrement résistant; il paraissait donc logique d'essayer le traitement de CHARPY tout d'abord dans les formes de lèpre où les défenses de l'organisme atteint ne sont pas débordées, c'est-à-dire dans les formes tuberculoïdes (majeures et mineures) puis dans les formes indifférenciées.

Nous avons ainsi traité par le Stérogyl 15, 21 lépreux : 9 atteints de forme tuberculoïde mineure, 4 de forme tuberculoïde réactionnelle et 8 de forme indifférenciée.

Ce groupe de malades comportait 8 adultes et 13 enfants de 7 à 13 ans.

CHARPY a employé dans le lupus le schéma thérapeutique suivant (vitamine D2 en solution alcoolique, 15 mg. par dose) : trois doses par semaine durant la première semaine, deux pendant les 3 semaines suivantes, une ensuite hebdomadaire durant 4 mois; il conseillait de plus (6) un litre de lait par jour, l'absorption modérée de viandes, l'interdiction des conserves et d'alcool; peu de sel.

Ne pouvant appliquer intégralement ce traitement, nous avons simplement administré, comme suit à nos malades adultes des doses de 15 mg. de Stérogyl 15 (chez 8 d'entre eux par la voie buccale

et chez le 9e par la voie intramusculaire) et à nos enfants des doses de 7 mg. 5 (par la voie intramusculaire) :

3 doses par semaine le premier mois;
2 doses par semaine le deuxième mois;
1 dose par semaine le troisième mois;
Soit au total 24 doses reparties en 3 mois.

Voici un résumé des résultats enregistrés :

Formes indifférenciées. — Deux enfants ont été traités par la voie intramusculaire; ils ne présentaient que des macules simples, l'un est resté stationnaire, l'autre s'est aggravé (apparition de nouvelles macules et d'une névrite du sciatique poplité externe).

Six adultes ont été traités par la voie buccale; deux d'entre eux n'avaient que des macules; les quatre autres étaient plus gravement atteints : macules, névrites cubitales, sciatiques poplitées avancées avec amyotrophies, ulcères perforants, état général médiocre. Les deux premiers sont restés stationnaires. Chez trois des quatre derniers, l'état général s'est amélioré; un d'entre eux a vu cicatriser un mal perforant ancien, tandis que les névrites des trois autres restaient inchangées; les macules ne se sont modifiées chez aucun de ces quatre malades.

Formes tuberculoïdes mineures. — Sur huit enfants atteints de forme tuberculoïde mineure, un seul a été amélioré (repigmentation des macules), cinq sont restés stationnaires et deux se sont aggravés (extension des macules, apparition de nouvelles lésions cutanées et, dans un cas, apparition de symptômes de névrites).

Une jeune fille après avoir reçu 360 mg. de vitamine D2 *per os* s'est améliorée au point de vue cutané (repigmentation de la macule et disparition de son aspect tuberculoïde), mais non au point de vue nerveux (gros cubital).

Formes tuberculoïdes réactionnelles. — Quatre malades ont été traités; un présentait une tuberculoïde réactionnelle *ab initio;* les autres étaient des tuberculoïdes « en réaction », deux de ceux-ci étant au déclin de leur poussée réactionnelle; ces derniers (des enfants) n'ont pas été favorablement influencés par le traitement puisque l'un restait stationnaire, tandis que l'autre s'aggravait par extension des névrites.

Nous donnons quelques mots d'observation des deux premiers de ces quatre malades :

OBSERVATION 1. — M...J.. Forme tuberculoïde réactionnelle *ab initio.* Créole guyanaise de 28 ans 2 mois après ovariectomie bilatérale pour kystes, la malade voit apparaître au niveau du membre supérieur gauche des macules cuivrées typiquement tuberculoïdes. Le cubital est pris d'emblée, devient très vite énorme avec des signes subjectifs intenses.

1 mois après le visage est atteint et le nez et sa racine se couvrent d'une maculo-papule lie de vin très saillante.

Deux biopsies montrent une structure tuberculoïde réactionnelle avec assez nombreux bacilles périvasculaires.

Le Mitsuda est fortement positif.

Un traitement au Stérogyl 15 injectable est institué. En 3 mois la malade reçoit 360 mg. de vitamine D2.

L'action sur les macules commence à se manifester au bout de 1 mois. A la fin de la série, le résultat sur les macules est net et elles ont desquamé, se sont partiellement affaissées, ont perdu leur coloration lie de vin et se sont éclaircies, leur extension est arrêtée. Au contraire, l'état des nerfs a empiré : au niveau de l'avant-bras gauche, la branche antérieure du musculo-cutané est atteinte (épaisse et douloureuse), le cubital reste gros et douloureux.

Observation 2. — T... R... Forme tuberculoïde « en réaction ». Créole guyanaise de 13 ans. Sa lèpre a été constatée en 1941 à l'âge de 5 ans : macules cuivrées tuberculoïdes des membres dont la biopsie (frottis) révèle des B. H. En 1942, les macules s'infiltrent deviennent rougeâtres et se généralisent sur les membres. En 1944, une névrite cubitale est constatée. L'enfant disparaît et n'est revue qu'en 1949, le corps couvert de macules tuberculoïdes; les lobes des oreilles sont infiltrés et turgescents; les névrites cubitales ont évolué : les mains sont amyotrophiées et les doigts mutilés; l'état général est mauvais. Une biopsie du lobe de l'oreille montre une structure folliculaire typique, extrêmement compacte et réactionnelle avec nombreux B. H. dans les gaines des vaisseaux, le mucus est positif.

La malade reçoit 180 mg. de Stérogyl 15 en 3 mois 1/2. Les lobes des oreilles sont alors flétris, les macules en partie affaissées, les névrites stationnaires, l'état général est très amélioré. Une biopsie montre alors une forme tuberculoïde réactionnelle beaucoup moins bien organisée en folicules, avec B. H toujours nombreux.

Un début d'amélioration était visible après 1 mois 1/2 de traitement.

En résumé, en dehors d'une action favorable sur l'état général de nos malades, au point de vue lésions lépreuses proprement dites nous avons fait les constatations suivantes :

Dans les formes indifférenciées nous n'avons pas observé d'amélioration qui puisse être considérée comme consécutive au traitement (huit malades traités, un amélioré, un aggravé, six stationnaires).

Nous ne conclurons pas d'autre manière au sujet des formes tuberculoïdes mineures (neuf traités, deux améliorations, deux aggravations, cinq. états stationnaires).

La question est plus intéressante à étudier dans les formes tuberculoïdes réactionnelles (*ab initio* et tuberculoïdes « en réaction »). Si nos deux malades au déclin de leur maladie n'ont pas été influencés par le traitement, il n'en est pas de même de ceux qui étaient en pleine activité réactionnelle; ceux-ci ont été en effet indiscutablement améliorés au point de vue cutané : diminution de l'aspect inflamma-

toire et congestif des lésions avec desquamation, amélioration qui nous paraît être due au traitement; par contre les névrites ne nous semblent pas évoluer favorablement à la suite de la vitaminothérapie D2 ; dans un cas nous avons même constaté une aggravation manifeste de ce côté.

Nous devons rapprocher ces constatations de celles de CAPURRO et de GUILLOT (7-8) qui rapportent des résultats assez analogues au point de vue cutané, mais bien plus rapides et plus complets que les nôtres, dans des formes tuberculoïdes réactionnelles (treize malades traités par le Stérogyl 15 *per os*). Ces auteurs argentins ont observé des améliorations commençant entre le 7e et le 21e jour du traitement, améliorations qu'ils estiment à « 100 o/o » au 45e jour; en outre, ils enregistrent une action également favorable sur les névrites.

Nous terminerons en constatant que la vitaminothérapie D2 à hautes doses s'est montrée pratiquement inactive, en dehors d'une action favorable sur l'état général, chez 17 lépreux guyanais (huit atteints de formes indifférenciées et neuf de formes tuberculoïdes mineures). Sur quatre autres malades atteints de forme tuberculoïde réactionnelle deux seulement étaient en pleine réaction, tous deux ont été améliorés au point de vue cutané mais non au point de vue nerveux; ceci ne confirme que dans une certaine mesure les résultats bien plus rapides et bien plus complets de CAPURRO et de GUILLOT.

Les essais de traitement des formes tuberculoïdes réactionnelles par la vitaminothérapie D2 à hautes doses méritent, cependant, à notre avis, d'être poursuivis.

Institut Pasteur de la Guyane.

BIBLIOGRAPHIE

(1) CHARPY. — Le traitement du lupus tuberculeux. Technique nouvelle. *J. de Médecine de Lyon*, 20 juillet 1941.

(2) MORHARDT (P. E.). — Un problème de médecine sociale. Prédisposition et prémunition en matière de tuberculose. *Presse Médicale*, 30 avril 1949, n° 29.

(3) VACHON (T. R.) et FÉROLDI (J.). — Le traitement du lupus tuberculeux par la méthode de CHARPY. Les résultats anatomiques. *Annales de Dermat. et Syphil.*, sept.-oct. 1945, nos 9-10.

(4) MONTEL (R.). — La méthode de CHARPY dans le traitement de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1945, 38, nos 3-4.

(5) Nous remercions les Laboratoires ROUSSEL qui ont bien voulu nous fournir en 1948, du Stérogyl 15 en quantité suffisante pour nos essais.
(6) DOWLING (G. B.) et PROSSER THOMAS (E. W.) y attachent peu d'importance (*Lupus vulgaris* treated with Calciferol). *Proc. Roy. Soc. Med.*, december 1945, 93, p. 96.
(7) CAPURRO (E. T.). — Primeros intentos de utilizacion de las altas dosis de vitamina D2 en el tratamiento de la lepra tuberculoide a forma reaccional. *Congres de la Havane* avril 1948.
CAPURRO (E. T.) et GUILLOT (L. F.). — Vitaminotherapia D2 a altas dosis en el tratamiento de la reaccion leprosa tuberculoïde. *Revista Argentina de Dermatosifilologia*, 1948, 52, nos 3-4.

ENCÉPHALOMYÉLITES INFECTIEUSES PRIMITIVES EN GUYANE FRANÇAISE

Par H. FLOCH (*)

Nous avons déjà souligné que les affections dues à des virus spécifiquement neurotropes n'étaient pas souvent signalées en Guyane française (1).

En quelques années cependant nous avons pu en constater plusieurs cas, de symptomatologie assez variable, mais pouvant dans les grandes lignes, se diviser en deux groupes, l'un où l'encéphalite domine, l'autre, au contraire, où l'affection se présente principalement comme une myélite.

Nous avons, par ailleurs, constaté, en Guyane, quelques cas de paralysie agitante et nous sommes persuadé que des cas de myélo-encéphalite à symptomatologie fruste doivent y passer inaperçus ou y être étiquetés de diverses manières.

Voici, très résumées, quelques observations d'encéphalite que nous avons pu relever :

OBSERVATION I. — Fillette Créole de 12 ans examinée en septembre 1939, atteinte d'hypersomnie ; les réflexes tendineux sont d'abord vifs (il n'y a pas de signe de BABINSKI), puis diminuent et demeurent à peine perceptibles. En quelques semaines, l'état de la malade s'améliore mais une nouvelle poussée d'évolution analogue se manifeste ensuite, plus tard l'enfant est perdue de vue. Le diagnostic d'encéphalite secondaire à des oreillons est discuté mais c'est celui d'encéphalomyélite primitive qui est retenu.

(*) Séance du 12 octobre 1948.

Observation II. — Européen de 36 ans qui est hospitalisé, venant des environs de Cayenne où il était en service, en août 1941, pour « céphalée et asthénie ». En 8 jours l'évolution de l'affection se termine par la mort dans le coma. Au début de l'hospitalisation on note un petit épisode fébrile à 38°5, accompagné de confusion mentale légère, les réflexes achilléens sont abolis, les rotuliens vifs ; il n'y a pas de signe d'atteinte méningée mais des troubles oculaires (ptosis des paupières supérieures; myosis, diplopie, strabisme convergent) et une paralysie du voile du palais

Observation III. — Européen de 29 ans qui est atteint, à Saint Jean-du Maroni, d'un syndrome de confusion mentale fébrile qui évolue lentement accompagné notamment de glycosurie passagère importante. Il s'agit certainement d'une encéphalite primitive.

Après la disparition de la période aiguë, le malade est rapatrié il présente alors une attitude légèrement figée pouvant faire craindre la continuation de l'évolution du processus infectieux vers l'encéphalite chronique et le parkinsonisme. Il n'en est fort heureusement rien, la lente amélioration s'accentue, et le malade guérit sans séquelles.

Observation IV. — Jeune Créole de 28 ans qui présente, en 1944, après une période fébrile passagère, un syndrome de confusion mentale dû à une myéloencéphalite cliniquement nette. Le malade après quelques mois paraît se remettre peu à peu de son affection. Nous l'avons malheureusement ensuite perdue de vue.

Observation V. — Femme créole âgée de 37 ans hospitalisée en avril 1945 pour « troubles neuro-psychiques ». Pendant une dizaine de jours on note une température de 38°, puis celle-ci devient normale. Ce qui domine le tableau clinique c'est la confusion mentale avec lenteur de l'association des idées et anxiété diffuse d'une façon intermittente. Les muscles sont légèrement contractés ; signe de la roue dentée. L'amaigrissement est important.

La malade est très améliorée en mai et au cours des mois qui suivent on constate la restauration psychique et motrice, maintenue depuis.

Nous ajouterons à ces cinq observations trois autres, que nous ne ferons que citer, pour lesquelles nous n'avons que des renseignements très fragmentaires.

Observation VI. — Créole de 38 ans, du sexe masculin, examiné une seule fois, atteint d'hypersomnie, explicable seulement par une encéphalite.

Observation VII. — Européen de 65 ans atteint de myéloencéphalite fébrile avec confusion mentale légère terminée par le décès.

Observation VIII. — Européen de 26 ans atteint de myéloencéphalite avec importants troubles encéphalitiques (hypersomnie, troubles psychiques); évolution favorable en 2 mois 1/2.

Dans des cas plus rares, les signes de myélite dominaient la scène :

OBSERVATION IX. — Européenne de 27 ans qui est hospitalisée à l'hôpital des Iles du Salut en septembre 1941 et qui, après 8 jours de fièvre, présente des troubles paralytiques des membres inférieurs, puis des troubles urinaires ; apparaissent ensuite des troubles cardiaques et respiratoires (tachycardie, dyspnée). La malade est évacuée sur Cayenne (octobre), les paralysies atteignent les membres supérieurs (abolition des réflexes), tandis que les troubles urinaires disparaissent et que la paralysie des membres inférieurs devient totale avec abolition des réflexes tendineux et signe de BABINSKI. L'amyotrophie, importante, semble frapper surtout les extenseurs aux quatre membres. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis. La malade est rapatriée mais meurt à la Martinique.

OBSERVATION X. — Européen de 35 ans qui présente, à Saint-Laurent-du-Maroni, en octobre 1945 des troubles paresthésiques plantaires. Rapidement la symptomatologie s'aggrave : paralysie ascendante des membres inférieurs, troubles sphinctériens. Le malade est évacué sur Cayenne ; les réflexes tendineux sont exagérés, les cutanés abdominaux disparaissent, le mauvais fonctionnement des sphincters s'accentue ; l'état général est atteint. Le malade est rapatrié mais son état s'aggrave encore après l'arrivée en France ; il ne peut alors faire que quelques pas appuyé sur deux cannes. Divers traitements sont appliqués. En novembre 1947, l'amélioration est indiscutable mais elle ne progresse que lentement ; de la difficulté à la marche et des troubles sphinctériens atténués existent encore en août 1948.

A ces deux observations de myélite nous ajouterons un autre cas sur lequel nous n'avons que des renseignements très succincts.

OBSERVATION XI. — Européen de 33 ans rapatrié de Saint-Laurent-du-Maroni en 1937 pour paraplégie non étiquetable.

Cet exemple d'observations nous permet de faire quelques remarques. Du point de vue clinique il est évident que les atteintes encéphalomyélitiques ne sont pas tellement rares en Guyane française.

L'épisode fébrile est en général assez peu marqué et passager, au début des manifestations pathologiques.

Les symptômes dominant le tableau clinique peuvent être soit d'origine encéphalitique, soit d'origine myélitique. Le plus souvent les signes d'encéphalite (assez variables suivant le malade, notamment hypersomnie et troubles oculaires, tandis qu'en règle générale, les troubles psychiques sont marqués) dominent (8 observations

sur 11). Dans les deux cas l'affection peut se terminer par la guérison ou par la mort (3 décès sur 11) avec des taux de mortalité qui nous paraissent assez analogues (1/3 des malades environ).

Européens et Créoles peuvent être atteints; les premiers plus fréquemment et plus sévèrement semble-t-il cependant.

La région de Saint-Laurent et Saint-Jean-du-Maroni nous paraît plus touchée par l'affection que celle de Cayenne.

Nous pensons en effet que tous les cas, à prédominance encéphalitique ou à prédominance myélitique, relèvent d'une seule et même étiologie : il s'agit selon nous d'une encéphalomyélite infectieuse à virus : malheureusement nous n'avons pu jusqu'ici faire que de trop rares (et dans de très mauvaises conditions) tentatives d'isolement de ce virus.

Du point de vue examens de laboratoire, nous ajouterons seulement que dans la plupart des cas rapportés, tous ceux qui ont été pratiqués (recherches d'hématozoaires, formules leucocytaires, hémocultures, séro-diagnostics, séro-réactions de Meinicke et de Vernes, péréthynol, dosages de l'urée sanguine, etc...) ont été négatifs ou n'ont apporté aucun renseignement intéressant.

Le liquide céphalo-rachidien était en général voisin de la normale au point de vue albumine et glucose ; dans certains cas cependant ont été notées une légère hyper-albuminorachie ou une légère hyperglycorachie ; au point de vue cytologique, on a trouvé une lymphocytose, en général légère elle aussi d'ailleurs, (22 éléments, au millimètre cube dans l'observation X).

Bibliographie

1. Floch (H.) et Machelidon (P.). — *Encéphalites en Guyane française.* Publication nº 56 de l'Institut Pasteur de la Guyane, décembre 1942.

RECHERCHE DES SPIROCHÉTOLYSINES DANS LE SANG DE COBAYES, GUÉRIS (OU PRÉMUNIS) DE FIÈVRE RÉCURRENTE A *SPIROCHÆTA* (= *BORRELIA*) *HISPANICA*

Par R. PFISTER (*)

Deux études récentes (1946) de Baliff et Constantinesco et de Bals ont attiré l'attention sur l'importance de la recherche des spirochétolysines dans les fièvres récurrentes à poux chez l'homme.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Les auteurs précités ont étudié les lysines chez des sujets malades, convalescents ou guéris de fièvre récurrente à poux (*Borrelia recurrentis* = *Sp. recurrentis* — *Sp. obermeieri*). Ils concluent à l'existence constante des propriétés lytiques dans le sérum des sujets dès la fin du premier accès et persistant 8 à 10 mois après la guérison. Ces lysines sont connues depuis fort longtemps (Gabritschevsky, 1896; Novy et Knapp, 1906; Sergent et Foley, 1910), mais n'ont jamais été étudiées dans un but de diagnostic. Baliff et Constantinesco, ainsi que Bals, insistent sur l'intérêt de l'étude de ces lysines pour le *diagnostic rétrospectif de l'infection* et en particulier au cours des enquêtes épidémiologiques.

Entretenant au laboratoire une souche de *Sp. hispanica*, souche Langeron provenant du Maroc et transmise par *Ornithodorus erraticus*, souche Corcuff également marocaine, par passages réguliers sur cobaye, nous avons voulu vérifier, sur cette souche, les résultats des auteurs roumains.

Méthodes d'étude. — 1° Nous avons adopté pour l'étude des spirochétolysines la méthode générale d'étude de lyse bactérienne ou de lyse cellulaire.

L'antigène. — La difficulté réside dans le fait d'avoir un antigène suffisamment riche en spirochètes. Nous avons employé le sang de cobaye à l'acmé de sa crise. Le sang est prélevé au cœur par ponction. On défibrine au moyen d'un agitateur; l'antigène peut être gardé à la glacière ou à la chambre froide une dizaine de jours environ.

L'anticorps. — C'est le sérum frais de cobaye guéri ou prémuni.

Le complément. — Opérant avec du sérum frais nous n'avons pas eu besoin d'ajouter de complément.

Pratique de la réaction. — Pour chaque sérum étudié, nous utilisons 5 tubes à hémolyse où nous faisons les dilutions suivantes :

sérum pur,
— au 1/10,
— au 1/100,
— au 1/1.000,
— au 1/10.000.

Nous portons le mélange antigène + anticorps à l'étuve à 37° C pendant 2 heures. A la sortie de l'étuve nous prélevons une goutte dans chaque tube et nous faisons un étalement que nous colorons par la méthode de Giemsa. Examen à l'immersion.

N. B. — Pour chaque série de réactions utilisant un même antigène, nous pratiquons une série de réactions témoins aux mêmes

dilutions qu'avec les sérums susceptibles de renfermer des spirochétolysines.

2° Nous avons également utilisé la technique de lyse entre lame et lamelle avec lutage à la paraffine. La préparation est mise à l'étuve à 27° C et suivie à l'ultramicroscope de 1/2 heure en 1/2 heure.

Résultats et conclusions. — Chez 15 cobayes guéris de spiro chétoses à *Sp. hispanica* nous n'avons pu trouver de lysines actives contre les spirochètes provenant du sang d'un autre cobaye à l'état de crise Le sang de ces cobayes était négatif de 2 jours à 11 mois suivant les cas. Nous faisons remarquer que nous n'avons pas cherché les lysines entre les différentes récurrences caractérisant la maladie. Nous ne pouvons donc utiliser la méthode de recherche des lysines pour faire l'étude épidémiologique de la faune des terriers d une région donnée. Nous pouvons en effet étendre aux rongeurs les résultats obtenus chez le cobaye. Mais il est bien évident que nous ne pouvons appliquer à l'homme les résultats de l'etude entreprise sur *Sp. hispanica* chez le cobaye. Des recherches seraient à entreprendre sur le sérum humain dans les régions où règnent les fièvres récurrentes à tiques pour vérifier les résultats acquis en Roumanie en ce qui concerne les fièvres récurrentes à poux. Nos conclusions n'infirment en rien celles des auteurs roumains puisqu'elles s'appliquent à un autre spirochète et au cobaye. Elles montrent seulement qu'un diagnostic rétrospectif de spirochétose par la recherche des lysines ne semble pas possible chez les rongeurs. Pour la recherche du réservoir de virus et l'enquête épidémiologique des infections à *Sp. hispanica*, la seule méthode reste donc l'inoculation du broyat de cerveau du rongeur incriminé à un cobaye neuf, méthode utilisée jusqu'alors avec de bons résultats vu la longue persistance du spirochète dans cet organe.

Institut Pasteur de Paris.
Laboratoire de Parasitologie.

TRAITEMENT EN UN JOUR DE L'ACCÈS DE PALUDISME PAR LA NIVAQUINE (*)

Par P DURAND, J. SCHNEIDER et R. DUPOUX (**)

L'un des problèmes pratiques très fréquemment rencontrés par le médecin en pays d'endémie palustre, est celui de la durée du traitement des accès fébriles aigus.

(*) Syn. Resochin, SN 7618, Chloroquine.
(**) Séance du 9 novembre 1949.

Les difficultés fréquentes d'hospitalisation, d'une part, la répugnance témoignée par un certain nombre de malades à prolonger la durée d'hospitalisation au delà de la période fébrile qui l'a nécessitée, d'autre part, nous ont conduits à étudier un mode de traitement rapide du paludisme permettant de guérir un accès fébrile aigu en une seule journée, sans risque de rechute à échéance rapprochée.

Parmi tous les médicaments antipaludiques que nous avons employés et étudiés, il nous a paru que la Nivaquine, de préférence à tout autre, pouvait être utilisée dans de telles conditions. En effet, dès nos premiers essais de traitement curatif du paludisme par la Nivaquine, nous avons constaté et rapporté que ce médicament, administré par voie buccale, est parfaitement toléré, même lorsqu'il est administré à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques utiles.

La remarquable activité antipaludique de ce médicament et son excellente tolérance, soulignées dès le début de notre expérimentation avec Ph. Decourt, ont été confirmées par de nombreux auteurs français (Canet, Delahousse, Raguet, Robin, Sohier, etc.) et étrangers (Berberian, Halawani, Most, etc.) et reconnues de façon officielle dans une publication du Gouvernement des Etats-Unis (*Public Health Report*, 10 juin 1949).

L'étude de la répartition et de l'élimination urinaire de la Nivaquine a montré par ailleurs qu'après absorption d'une dose unique de médicament, l'élimination de celui-ci se faisait progressivement pendant plus d'une semaine et que la durée de cette élimination était proportionnelle à la quantité ingérée.

Cette double notion de la bonne tolérance de l'organisme vis-à-vis de doses très supérieures aux doses thérapeutiques habituelles (administrées par voie buccale) et d'un stockage du médicament dans l'organisme avec élimination progressive du médicament, nous a amenés à tenter le traitement du paludisme avec des doses importantes administrées en 12 ou 24 heures au maximum.

Pendant la période estivo-automnale de l'année 1949, nous avons ainsi traité 95 malades, soit à l'hopital Ernest Conseil de Tunis, soit à l'hôpital de Béja (Tunisie).

Dans un premier temps, notre expérimentation comporta le protocole suivant :

1) Un premier groupe de malades reçut une dose totale de 1 g. 20 en 12 heures, soit o g. 60 le matin et o g. 60 le soir.
2) Un deuxième groupe reçut 1 g. 20 en 24 heures, soit o g. 60 le premier jour et o g. 60 le lendemain.

Les excellents résultats obtenus avec ces doses nous ont conduits à étudier une troisième modalité de traitement par l'administration d'une dose unique de o g. 60.

Nos 95 cas traités se répartissent ainsi :

1) 59 *cas*, dont 37 à *Pl. falciparum*, 19 à *Pl. vivax*, 1 association *falciparum/vivax*, 2 à *Pl. malariæ*, à la dose de 1 g. 20 en deux prises de o g. 60 à 12 heures d'intervalle.
2) 16 *cas*, dont 10 à *Pl. falciparum*, 6 à *Pl. vivax*, à la dose de 1 g. 20 par 24 heures, soit o g. 60 le 1er jour et o g. 60 le lendemain ;
3) et, ultérieurement, à la suite des résultats obtenus avec les doses précédentes :
19 *cas* dont 11 à *Pl. falciparum*, 6 à *Pl. vivax*, 2 à *Pl. malariæ* avec une dose unique de o g 60 ;
4) un enfant de 10 kg. traité avec une dose unique de o g. 20.

Contrôle de l'expérience — L'activité de la médication a été jugée par l'action sur la fièvre et sur la rapidité de la disparition des schizontes.

Résultats. — Les résultats d'ensemble de cette expérimentation sont rapportés dans le tableau ci-après où les chiffres donnés expriment la moyenne des résultats obtenus en jours et fractions de jours.

En raison des difficultés d'hospitalisation, la période de surveillance de nos malades après le traitement a dû être limitée et il nous a été donné de les observer seulement pendant une période moyenne de 15 jours, bien que dans 30 o/o des cas environ, cette période d'observation ait été de un mois : dans tous les cas, il n'a été observé aucune rechute pendant la durée de cette observation.

A la lecture de ce tableau, on constate que les résultats obtenus avec la dose de 1 g. 20 en 12 heures ou de 1 g. 20 en 24 heures sont à peu près comparables car, si l'action sur la fièvre paraît un peu plus rapide dans le premier cas, l'action schizonticide est sensiblement identique dans les deux cas.

Nous donnons la préférence à la dose de 1 g. 20 en deux prises de o g. 60 dans la même journée, du fait qu'elle permet de traiter les malades sans hospitalisation.

Les résultats obtenus avec la dose unique de o g. 60 sont légèrement inférieurs mais relativement satisfaisants et nous considérons

Tableau résumé des résultats

Doses de Nivaquine	1 g 20 en 12 heures (2 prises de 0 g 60)		1 g 20 en 24 heures (2 prises de 0 g 60)		0 g 60 Dose unique	
Espèce plasmodiale et nombre de malades	*Falciparum* 37 cas	*Vivax* 19 cas	*Falciparum* 10 cas	*Vivax* 6 cas	*Falciparum* 11 cas	*Vivax* 6 cas
Durée de la fièvre.	0 jour 90	0 jour 92	1 jour	1 jour 6	1 jour 42	1 jour 5
Temps de disparition des schizontes.	1 jour 4[illegible]	1 jour 19	1 jour 33	1 jour 4	1 jour 63	1 jour 5

Un cas d'association *Falciparum — Vivax* traité par 1 g. 20 en 12 heures = Disparition des schizontes en 1 jour 5

Deux cas de paludisme à *Pl. malariae* traités par 1 g. 20 en 12 heures = Disparition des schizontes en 1 jour.

Deux cas de paludisme à *Pl. malariae* traités par 0 g. 60 en 1 prise = Disparition des schizontes en 3 jours.

Un cas d'échec — *Pl. falciparum* — enfant de 10 kg. dose unique de 0 g. 20 = Apyrexie en 1 jour mais persistance des schizontes pendant plus d'une semaine.

que cette dose, qui fait encore l'objet d'expérimentations à l'heure actuelle, paraît, dans un très grand nombre de cas, devoir être suffisante pour le traitement ambulatoire de l'accès fébrile du paludisme, tout au moins en ce qui concerne le traitement des accès à *Pl. falciparum* et à *Pl. vivax*.

Il semble que pour le traitement des accès à *Pl. malariæ*, la dose unique de 0 g 60 ait une action nettement plus lente sur les parasites.

Dans tous les cas que nous avons ainsi traités et quelle que soit la dose administrée nous avons constaté toujours une excellente tolérance de l'organisme vis-à-vis de la médication.

Il ne nous a été donné d'observer qu'un seul cas d'échec : il s'agissait d'un enfant pesant 10 kg. qui reçut une dose unique de 0 g. 20, ce qui correspond à une dose de 1 g. 20 pour un adulte de 60 kg et, dans ce cas, si l'action sur la température a été favorable et l'apyrexie obtenue en 24 heures, nous avons constaté la persistance de schizontes pendant plus de 8 jours, ce qui nous a amenés à compléter ultérieurement la thérapeutique. Ce fait confirme que, pour l'enfant, il faut conserver la règle proportionnelle donnée par Ph. Decourt dès ses premiers essais avec la Quinacrine et d'après laquelle il aurait fallu utiliser par voie orale une dose double de celle qui fut administrée.

Si nous restons convaincus que le traitement standard du paludisme par la Nivaquine aux doses de 0 g 60 le 1er jour, 0 g. 50 le 2e jour et 0 g. 40 les trois jours suivants, reste la meilleure thérapeutique de l'accès palustre aigu, l'expérimentation que nous venons de faire nous montre que pour le traitement de masse et pour le traitement de dispensaire on peut obtenir des résultats presque aussi favorables en utilisant des doses massives de médicament pendant un très court laps de temps.

Résumé. — De cette première série d'expérimentations, nous pouvons déduire qu'une dose de 1 g. 20 de Nivaquine administrée par voie buccale chez les adultes en une seule journée (en deux prises de 0 g. 60, l'une le matin, l'autre le soir) permet de traiter l'accès fébrile aigu de paludisme.

Nous étudions actuellement l'activité d'une dose unique de 0 g. 60 qui, dans un certain nombre de cas déjà, nous a permis d'observer des résultats qui paraissent très satisfaisants.

Nous pensons que pour la plupart des cas de paludisme à *Pl. falciparum* en Afrique du Nord, ce traitement peut être suffisant.

En ce qui concerne les accès à *Pl. vivax*, nous sommes persuadés qu'il est nécessaire, afin de prévenir les rechutes, de prescrire

une cure d'entretien de 0 g. 30 hebdomadaire pendant plusieurs mois consécutifs.

Le traitement de l'accès de paludisme par la Nivaquine en un jour nous paraît dès à présent pouvoir être utilisé dans les dispensaires antipaludiques et dans tous les cas où l'hospitalisation et la surveillance des malades est impossible.

Institut Pasteur de Tunis
et Service Antipaludique de Tunisie.

LES LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LES EXTRAITS D'ASCARIS

Par R. DESCHIENS, J. BABLET et Mlle T. LAMBALLE (*)

Nous avons montré dans des communications antérieures (1), (2), (3) les caractères anatomo-pathologiques des lésions liées à l'intoxication subaiguë et chronique du cobaye, du rat et du chat par les extraits vermineux et singulièrement, par le liquide cœlomique et l'extrait trichloracétique d'*Ascaris megalocephala* et d'*A. lumbricoides*, par l'extrait trichloracétique de *Tænia saginata*, par le liquide hydatique. Ces lésions consistent : au niveau du poumon, en alvéolite séreuse ou hémorragique, avec, chez le cobaye, contraction des bronches ; au niveau des reins, en lésions congestives, nécrotiques ou hémorragiques des tubes contournés et des glomérules de malpighi, au niveau du foie, en congestion ou même en nécrose centrolobulaire ; en foyers hémorragiques spléniques. Nous avons jugé qu'il était intéressant de compléter ces données par l'étude des lésions réalisées dans l'intoxication aiguë du cobaye, de la souris et du chat, par le liquide cœlomique et l'extrait trichloracétique d'*A. megalocephala* et d'*A. lumbricoides* dont les toxicités se révèlent les plus élevées.

Une intoxication aiguë, mortelle, peut être obtenue en 1/2 heure à 24 heures, en fonction des doses et des animaux utilisés, par l'injection, dans la circulation sanguine, de liquide cœlomique ou d'extrait trichloracétique isotonisés.

Cobaye. — On obtient chez le cobaye, avec 2 à 4 cm^3, par kilogramme, de liquide cœlomique ou d'extrait trichloracétique isotonisés d'*Ascaris*, injectés par la voie intracardiaque, la mort en 12 à 24 heures avec des signes de broncho-spasme et d'œdème pulmonaire (**).

(*) Séance du 6 juillet 1949.

(**) Les doses supérieures (4 à 6 cm^3) provoquent la mort en 10 minutes à 1/2 heure par choc (convulsions cloniques, puis toniques, broncho-spasme, apnée).

Communication
R. DESCHIENS, J. BABLET
et Mlle E. LAMBAULT

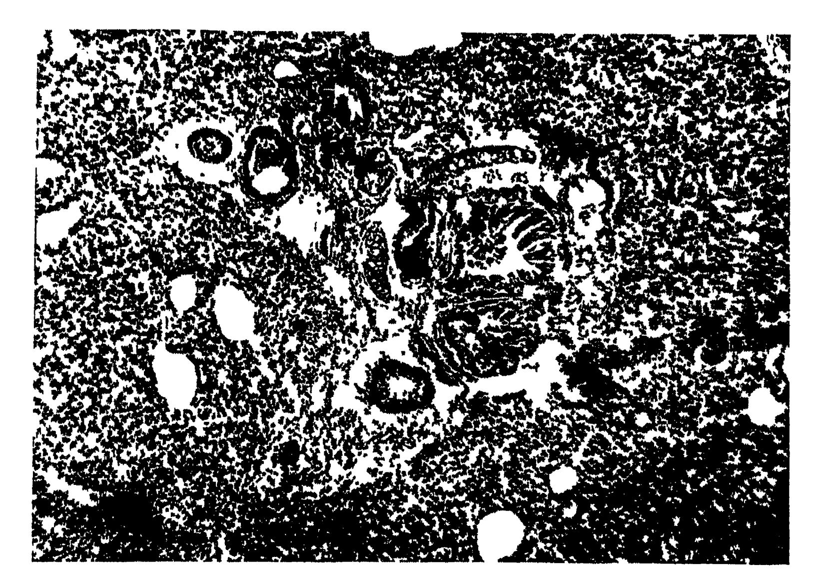


Fig. 1. — Lésions pulmonaires chez le cobaye, dans l'intoxication aiguë par l'extrait trichloracétique d'*A. megalocephala* : œdème séreux et hémorragique généralisé, de rares alvéoles subsistant, bronches contractées et exsudatives (*Gr. 120 diam.*)

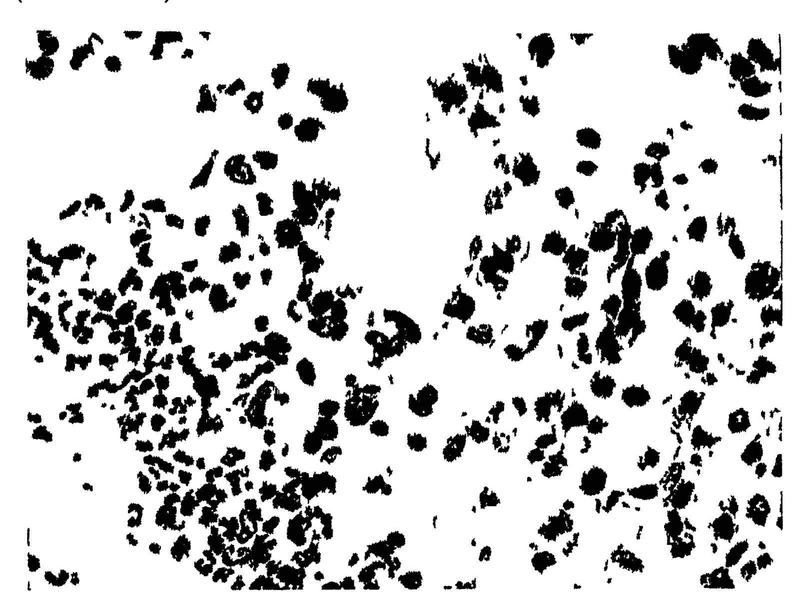
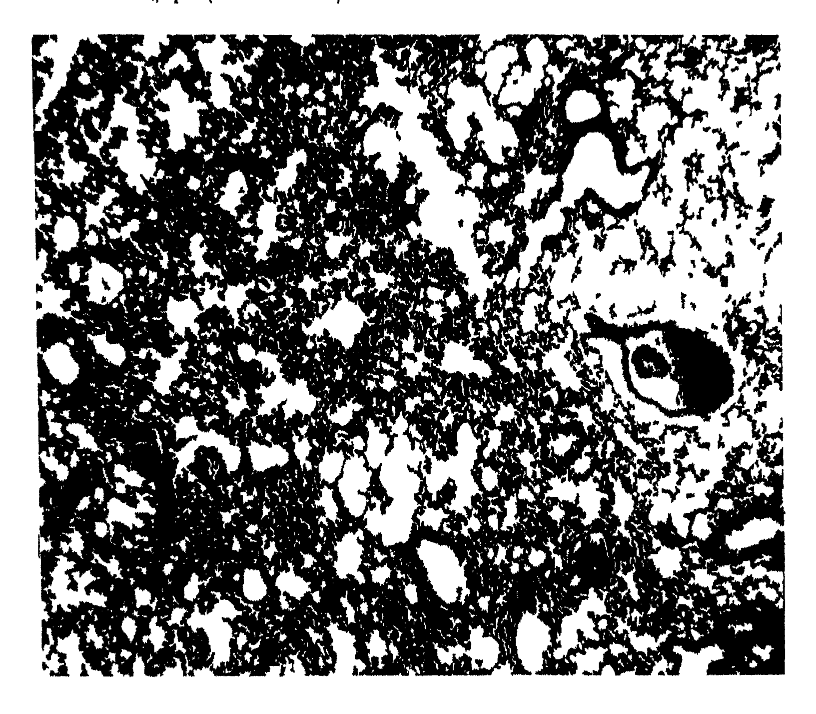


Fig. 2. — Œdème du poumon chez le cobaye dans l'intoxication par extrait trichloracétique d'*A. megalocephala* : polymorphisme cytologique rappelant la formule cytologique de la maladie de HOGDKIN, de rares alvéoles subsistent (*Gr. 800 diam.*).



Fig. 3. — Lésions pulmonaires chez la souris, dans l'intoxication aiguë par le liquide cœlomique d'*A. megalocephala* : alvéolite séreuse diffuse laissant libres quelques alvéoles ; ectasie vasculaire. La bordure pleurale du parenchyme est très hémorragique (*Gr. 50 diam.*)



Chez 4 animaux introduits dans l'expérience, et morts en 12 à 14 heures, nous avons noté, à l'examen macroscopique, un œdème pulmonaire séro-hémorragique avec contraction des bronches, un foie augmenté de volume et hémorragique, de gros reins congestifs.

Au point de vue histologique, on constate une ectasie veineuse et capillaire des principaux viscères, le *poumon* est le plus touché, la stase sanguine entraînant un œdème séreux ou sérohémorragique de nombreuses alvéoles, des exsudats périvasculaires ou bronchiques, des infiltrations réactionnelles de la trame autour des capillaires dilatés (fig. 1). On trouve là réunis tous les éléments des inflammations aiguës ou subaiguës pulmonaires : *polynucléaires neutrophiles* et *éosinophiles* (ces derniers en petit nombre) *lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, cellules endothéliales* alvéolaires desquamées. Ce polymorphisme rappelle la formule cytologique classique de la maladie de HODGKIN avec d'autant plus de fidélité, qu'on note çà et là de grandes cellules à noyau monstrueux ou bourgeonnant parfois binucléées ou pourvues d'un gros nucléole tout comme les cellules de STERNBERG REED. Il n'est pas interdit de penser qu'un liquide toxique d'origine parasitaire peut être capable de déclencher le processus irritatif initial de la lymphogranulomatose maligne (fig. 2).

Le foie des cobayes inoculés, outre la congestion déjà signalée montre des plages hémorragiques plus ou moins étendues et des nécroses centrolobulaires. Nous n'avons pas constaté de stéatose.

Le rein présente, à l'examen microscopique, des glomérules gorgés de sang, parfois infiltrés et nécrotiques ; les tubes contournés sont en grande majorité intacts.

Souris. — La souris se montre beaucoup moins sensible que le cobaye à l'action de l'extrait trichloracétique et du liquide cœlomique isolomisés d'*Ascaris*. L'intoxication des animaux nécessite une injection dans la circulation (veine de la queue) de 6 à 8 cm³ d'extrait trichloracétique d'*Ascaris* (16 g. de ver) ou de 10 cm³ de liquide cœlomique par kilogramme (0 cm³ 16 par souris de 20 g.). L'intoxication réalisée dans ces conditions n'est pas mortelle dans un délai de 24 heures à 48 heures. Les animaux (4 souris) sacrifiés 24 à 48 heures après l'inoculation offrent une alvéolite séreuse généralisée, rétrécissant les cavités alvéolaires dont l'endothélium est en prolifération, la bordure pleurale du parenchyme est très hémorragique, les bronches sont dilatées, contrairement à ce que l'on observe chez le cobaye, et exsudatives (fig. 3). Au niveau des reins on remarque une pycnose nucléaire très accusée des tubes urinifères ainsi qu'une stase veineuse généralisée. Au niveau du foie l'œdème des espaces porte contraste avec l'intégrité des cellules hépatiques. La pulpe rouge splénique est très hémorragique.

Chat. — La sensibilité du chat aux substances toxiques ascaridiennes est voisine de celle de la souris.

L'injection intracardiaque de 6 à 8 cm³ de liquide cœlomique ou d'extrait trichloracétique d'*A. megalocephala*, chez 2 animaux, a provoqué d'abord un état lipothymique, avec évanouissement, chez 1 animal, pendant 15 à 20 minutes, puis des manifestations dyspnéiques atténuées ; l'intoxication n'est pas mortelle en 24 à 48 heures.

Les animaux sacrifiés après 24 à 48 heures présentent des poumons turgescents et congestifs, des reins, un foie et une rate congestionnés et œdématiés. A l'examen histologique on note, au niveau des voies respiratoires, des bronches dilatées et très légèrement exsudatives, un épais-

sissement diffus et important de la trame pulmonaire, rétrécissant les cavites alvéolaires dont l'endothélium prolifère en montrant des noyaux en voie de division directe. L'infiltrat est uniquement lymphocytaire ; on ne distingue ni polynucléaires, ni éosinophiles (fig. 4).

L'examen hématologique n'a pas montré de modifications histologiques et en particulier d'éosinophilie, ce qui ne saurait surprendre, car cette dernière demande de 5 à 8 jours, au moins, pour se constituer chez le chat traité par des extraits éosinophilogènes d'helminthes.

En résumé. — Les lésions de l'intoxication aiguë par les substances toxiques ascaridiennes ont un caractère œdémateux hémorragique et hyperplasique ; elles sont associées à une ectasie veineuse et capillaire des principaux viscères ; en particulier le poumon offre un œdème aigu généralisé séreux ou hémorragique, ou une alvéolite diffuse suivant le degré d'intoxication et l'espèce des animaux en expérience. La mort par œdème aigu pulmonaire est la règle chez le cobaye.

Institut Pasteur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DESCHIENS (R.) et POIRIER (M.). — *C. R. Acad. des Sciences*, 1947, 224, p. 689.
2. DESCHIENS (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, 75, p. 397.
3. DESCHIENS (R.) et POIRIER (M.). — *Bull. Soc. Patho. Exot.*, 1949, 42, p. 70.

ESSAIS DE TRAITEMENT DE 17 CAS DE FILARIOSE A *LOA LOA* PAR LE 3.799 RP

Par M. TASQUÉ (*)

Les 17 patients soumis à cette expérimentation étaient des adultes, âgés de 20 à 45 ans, tous du sexe masculin (14 étaient des autochtones, 1 seul Européen).

8 patients furent hospitalisés, 9 suivirent le traitement ambulatoire, 10 étaient des filariens cliniques (œdèmes fugaces, sensations de reptation avec prurit, localisations oculaires, tuméfactions des membres persistantes dans 3 cas à allure nettement inflammatoire).

Les 7 autres cas furent trouvés porteurs de microfilaires à l'occasion d'examens pour des laissez-passer sanitaires.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Tous les patients eurent un examen direct du sang (cellule) une coloration de goutte épaisse, certains des examens d'urines.

Les examens de contrôle furent pratiqués les 5e, 8e, 10e et 20e jour et le plus souvent aux horaires suivants : 9 heures, 16 heures, 23 heures.

Posologie. — Selon les indications de STEFANOPOULO et J. SCHNEIDER le 3.799 RP fut administré durant 7 à 11 jours, par voie buccale à des doses allant de 3 à 6 mg. par kilogramme de poids du sujet. La dose du 1er jour fut au début inférieure à 3 mg. par kilogramme.

Résultats. — Les filaires disparaissent vite du sang circulant en 4 à 8 jours, 7 cependant nécessitèrent un traitement de 11 jours.

Il est à noter, ainsi que l'ont signalé G. STEFANOPOULO et J. SCHNEIDER, que certains malades accusent une recrudescence des reptations sous-cutanées et du prurit dans les 48 premières séries de la cure.

Dans les 3 cas avec tuméfactions des membres à allure inflammatoire, les phénomènes locaux ne nous ayant paru s'améliorer avec 4 à 6 jours de traitement, nous avons interrompu la cure de 3.799 RP pour pratiquer un traitement polysulfamide (Sumédine, Dagenan-Thiazomide) et nous avons repris par la suite la cure de filaricide.

Par suite de l'indocilité des patients, les résultats acquis n'ont pu être contrôlés au delà de 3 mois à 1 mois 1/2 après la cure. Nous n'avons donc pas d'opinion sur la fréquence et le rythme des rechutes qu'il faut traiter à nouveau par des cures de consolidation (2 à 4 séries par 0 g. 40 par jour pendant 10 jours, avec de chaque intervalle un repos de 3 à 4 semaines ; G. STEFANOPOULO et J. SCHNEIDER ont obtenu des améliorations de longue durée avec peut-être des guérisons définitives que seul le recul du temps pourra confirmer.

Incident du traitement. — 2 malades accusant des douleurs lombaires et une forte céphalée abandonnèrent le traitement.

Les 15 autres firent une cure selon la posologie précitée de 7 à 11 jours.

En conclusion. — Le 3.799 RP (1 diéthyl) carbamyl 4-méthylpipérazine nous a paru doué d'une action remarquable dans les filarioses à *Loa Loa*, ainsi que l'avaient montré G. STEFANOPOULO et J. SCHNEIDER (*Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, « séance du 10 juillet 1948. Tome CX, 11 juillet 1948, p. 938 »).

Berbérati (Oubangui-Chari), A. E. F.

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR L'EPIDÉMIOLOGIE ET LE TRAITEMENT DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE A *O. VOLVULUS*, EN PAYS MOSSI LE 3799 R. P. (NOTEZINE)

Par R. PUYUELO (*)

Cette parasitose endémique au pays Mossi y a déjà été étudiée par GOARNISSON et RICHET.

Dès son arrivée en Haute-Volta en 1931, GOARNISSON, Pere Blanc Directeur du Dispensaire ophtalmologique d'Ouagadougou avait constaté l'incidence fréquente de l'oncocherçose (Koulou, Korfo ou Zoulfou en langue du pays) et ses complications oculaires. Ces dernières sont illustrées par un dicton Mossi : « La proximité des grandes rivières mange les yeux ». L'examen des jeunes recrues qu'il pratiqua en 1939 dans les cercles d'Ouagadougou et de Tenkodogo lui permit de dépister 86 porteurs de kystes chez 823 jeunes gens, soit un taux d'infestation de 10 o/o.

Durant son séjour de 1936 à 1938 à Tenkodogo, Cercle de l'Est de la Haute Volta, RICHET estima à 10 o/o le taux des troubles oculaires et à 2 o/o l'indice des cécités causées par *O. volvulus*. Il nota aussi la présence de microfilaires au niveau des tissus oculaires ; il mit en évidence les parasites chez les éléphantiasiques qu'il opéra. Pendant un certain temps, en Volta, quelques médecins coloniaux admirent difficilement l'étiologie onchocerquienne de ces lésions oculaires, pourtant décrites par GOARNISSON et RICHET. Certains les attribuèrent, à tort, à la trypanosomiase ou aux trypanocides dans des régions où l'indice trypanique était pourtant faible.

MURAZ, en 1939, signala l'existence de manifestations oculaires (amauroses, etc...) par *O. volvulus* dans les régions de Fada, Tenkodogo, de Lamakara (Togo) et du Nord Dahomey.

Onze ans après l'enquête de RICHET, le Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie de l'A. O. F., organise en juin 1948, et de mai à juin 1949, avec une équipe de quinze infirmiers, la prospection, village par village, canton par canton, de l'onchocercose dans la région Sud-Est de Tenkodogo (Bassin de la Volta blanche et de ses affluents).

Voici le bilan des investigations de 1949 qui ont porté sur la

(*) Séance du 9 Octobre 1949.

population de 21 cantons du cercle de Tenkodogo : Autochtones visités : 88.289 ; reconnus porteurs de kystes filariens : 8.172 ; indice parasitaire : 10 o/o ; nombre d'aveugles par *O. volvulus* : 2.066 ; pourcentage d'amauroses : 2,3 o/o ; nombre de manifestations oculaires diverses (kératites punctiformes, iritis, etc.) : 621.

Ces pourcentages correspondent à ceux que l'on rencontre sur les pentes de la Sierra Madre au Guatemala (Pacheco-Luna), dans l'Etat de Chiapas au Mexique et dans le Bas-Uellé (Congo Belge).

Les cantons les plus atteints sont ceux de :

Yakala	avec 30 o/o	d'infestation	totale	et	4,5	o/o	d'aveugles.
Linga	avec 27 o/o	»	»	et	5,3	o/o	»
Yargatiaga	avec 23 o/o	»	»	et	1,93	o/o	»
Komtoiga	avec 21 o/o	»	»	et	9	o/o	»
Niago	avec 19 o/o	»	»	et	5,28	o/o	»

Au cours de ces prospections, des caravanes d'aveugles se tenant par des bâtons bout à bout nous ont fait penser maintes fois au tableau célèbre de BRUEGHEL. Un sondage effectué à la même date, juin 1949, dans le village de Campala (région de Pô, cercle de Ouagadougou) fit dépister 7,6 o/o d'aveugles sur une population de 1.564 personnes vues.

Il est donc démontré que l'onchocercose africaine comme sa sœur jumelle américaine mérite le nom d'onchocercose aveuglante.

Auparavant, en 1947, le Médecin Capitaine BRUMPT dans le Sud-Ouest de Fada (région de Pama, bassin de la Pendjari), en 1948 DENOIX et PUYUELO dans la région de Fada et Dispaga reconnurent atteints de filariose à *Onchocerca*, 20 o/o de la population visitée. D'ici fin 1949, le dépistage s'étendra sur d'autres régions (cercle d'Ouagadougou : canton de Pô et Tiébélé, Kombissiri et Gaongho ; cercle de Fada : Subdivision de Diapaga et Pama).

Une prospection plus minutieuse : prélèvement systématique de sérosité par scarification intradermique de la région scapulaire ou au niveau de la queue du sourcil, chez tous les habitants de villages contaminés permettra de doubler le taux d'infestation (60 à 80 o/o) ; en effet, la microfilaire peut être décelée par cette méthode (BRUMPT, ROOGE) (1934) chez des gens cliniquement indemnes et non porteurs de kystes, ou atteints uniquement de troubles oculaires.

Le recensement des onchocerquiens étant établi, le S. G. H. M. P. va mettre à exécution d'ici peu le programme de traitement et de prophylaxie qui est à l'étude et qui comprendra :

TRAITEMENT

Traitement chirurgical. — Ablation systématique de tous les nodules filariens par des équipes spécialisées (comme au Mexique). Deux équipes déjà fonctionnent. En effet, l'extirpation de ces tumeurs peut prévenir ou retarder les accidents oculaires ou les améliorer. Cette opération est inefficace chez les malades atteints de cécité complète.

Traitement chimiothérapique — Il a consisté dans l'administration par la bouche de comprimés de dérivés de la pipérazine : le diéthyl-carbamazine (Hétrazan, 3799 R. P. = citrate acide de diéthyl-carbamyl-1-méthyl-4-pipérazine).

L'action filaricide de ce synthétique dans les affections à *Wuchereria bancrofti*, à *Filaria loa* ou filaire diurne, à *Onchocerca volvulus*, à *Filaria perstans*, a été mise en évidence pour la première fois en 1947 par HEWITT et ses collaborateurs (filariose expérimentale du sigmodon). L'efficacité de ce filaricide a été confirmée par E. BRYGOO, J. SCHNEIDER, G. STEFANOPOULO, J. GANET, P. JAHAN. Nous avons pu nous-mêmes, de notre côté, constater à plusieurs reprises la lyse brutale des microfilaires au cours de l'expérimentation que nous poursuivons sur plus de cinquante malades. Voici les premiers résultats.

Le filaricide utilisé est le 3.799 R. P. ou Notezine. Il se présente en comprimés dosés à o g. 10 de base. Voici le protocole recommandé par J. SCHNEIDER et que nous avons adopté :

Pour un adulte pesant entre 50 et 60 kg., au minimum trois séries médicamenteuses de 10 jours. Chacune séparée par un repos de 10 à 15 jours.

Posologie progressive : le 1er jour : 1 comprimé (o g. 10) ; le 2e jour 2 comprimés (o g. 20) ; le 3e jour : 3 comprimés (o g. 30) ; du 4e jour au 10e jour : 4 comprimés (o g. 40) en deux prises après les repas.

Des examens parasitologiques ont été effectués systématiquement avant, pendant le traitement tous les trois jours, et à la fin de chaque cure (recherche des microfilaires par scarification intradermique et par ponction des kystes). Chez trois de nos malades, nous avons noté la disparition des microfilaires le troisième jour du traitement (même constatation faite tout dernièrement par J. CANET et P. JAHAN sur la disparition de la microfilaire *W. bancrofti* dans le sang circulant chez 10 malades soumis au 3.799 R. P.) (Communication du 11 mai 1949, Société de Pathologie Exotique).

Chez un quatrième malade, la disparition des microfilaires a été observée le 34e jour. Par contre, chez un cinquième, le parasite a persisté le 16e jour.

Des améliorations nettes des troubles fonctionnels de la vision ont été enregistrées chez deux malades atteints d'onchocercose oculaire et soumis à la médication.

Nous pensons d'ici peu publier une cinquantaine d'observations chez dés malades en traitement depuis plus de trois mois. D'autre part, la chimioprophylaxie va être appliquée sous peu dans un village de 200 à 300 habitants.

L'action incontestable de ce dérivé a pour contre-partie malheureusement des phénomèmes d'anaphylaxie. Ces réactions sont améliorées par les anti-histaminiques de synthèse : phenergan, antistine. Aussi faudra-t-il se montrer prudent dans la chimiothérapie de l'oncocherccose oculaire et associer au besoin de la novocaïne à 1 o/o intraveineuse (scurocaïne) ou de l'acide para-amino-benzoïque P. A. B. A. (paraminan).

Prophylaxie

La chimioprophylaxie par administration de dérivés de la pipérazine à des populations témoin vivant dans des foyers endémiques chimioprophylaxie collective) suivant une posologie à étudier et à des périodes en rapport avec les rythmes saisonniers d'activité des simulies doit être considérée.

Une prophylaxie agronomique par destruction des végétations favorables au développement de la simulie (*Pennisetum*. Podostémacées, Vossia, Echichlos, etc.) doit être envisagée de même que la destruction des larves, nymphes adultes par les insecticides de contact.

L'objectif à atteindre serait la stérilisation du réservoir du virus et de l'agent vecteur comme dans le paludisme et dans la trypanosomiase.

En conclusion, des prospections récentes effectuées dans le Sud-Est de la Haute-Volta (1948-1949) ont permis de dépister de nombreux foyers d'onchocercose situés sur les abords immédiats de la Volta Blanche ; sa fréquence (10 o/o = plus de 8.000 cas), ses manifestations oculaires (30 o/o = 2.600 des malades dont plus de 2 000 amauroses) soulèvent des problèmes thérapeutiques et prophylactiques (*).

(Groupement Mossi Gourmantché.
Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie
de l'A. O. F.).

(*) Nous remercions le docteur Goarnisson (Ophtalmologie) et M. Holstein (Entomologie, parasitologie), de la collaboration qu'ils ont bien voulu nous accorder.

PRÉSENCE DE *PHLEBOTOMUS (LARROUSSIUS) ARIASI* TONNOIR, 1921, DANS LES BASSES PYRÉNÉES

M. BOURGAIN (*)

L'aire de répartition en France de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi*, qui semblait être limitée à certaines régions de la France méridionale (Alpes-Maritimes, Hautes-Pyrénées, Ardèche, Dordogne), est bien plus étendue. R. Durand-Delacre viennent de montrer la présence de cet insecte en Charente.

En fin juillet 1948 à Rébénacq, village situé à 16 km environ de Pau, nous avons récolté dans une propriété habitée onze phlebotomes dont sept femelles et quatre mâles. Nous identifions ces onze phlébotomes à l'espèce *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi* Tonnoir. Les caractéristiques entomologiques correspondent à celles déjà décrites par divers auteurs (Tonnoir, J. Raynal et P. Le Gac, L. Parrot).

Notons que toutes les spermathèques, sauf pour un exemplaire, possèdent un conduit postérieur conforme aux descriptions faites par L. Parrot en 1934 et 1936 ; à savoir que si d'après J Raynal et P. Le Gac, ce conduit n'est pas régulièrement tubulaire, et forme dans sa partie inférieure une dilatation fusiforme à parois lisses et minces s'abouchant à l'oviducte par un rétrécissement ; pour L. Parrot, au lieu d'une dilatation fusiforme l'aspect est celui d'un cône allongé dont le diamètre augmente progressivement de dedans en dehors pour atteindre un maxima à l'endroit même où le conduit débouche dans la vulve. Donc l'orifice vulvaire du conduit de la spermathèque est non pas étroit, mais très large. Les spermathèques d'une seule femelle semblent correspondre à la description de J. Raynal et P. Le Gac, cependant la dilatation fusiforme est irrégulière et striée longitudinalement.

Conclusions

Phlebotomus (*Larroussius*) *ariasi* Tonnoir a été récolté à Rébénacq, aux environs de Pau. Les Basses-Pyrénées doivent donc être considérées comme un des points de la répartition géographique de cette espèce de Phlébotomes en France continentale.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

BIBLIOGRAPHIE

TONNOIR (A.). — Une nouvelle espèce européenne du genre *Phlebotomus* (*Phlebotomus ariasi*). *Ann. Soc. entom. de Belgique*, 1921, **61**, p. 53-66.

NITZULESCU (V.). — *Phlebotomus ariasi* Tonnoir, 1921. Sa présence en France. *Ann. Parasit. hum. et comp.*, oct. 1930, **8**, 5 p. 530-539.

LANGERON (M.) et NITZULESCU (V.). — Revision des Phlébotomes de France. *Ibid.*, mai 1932, **10**, 3, p. 286-294.

RAYNAL (J.) et LE GAC (P.). — Sur 3 Phlébotomes ♀ capturés dans les Pyrénées à Capvern et pouvant être rapportés à *Phlebotomus ariasi* ♀. *Bull. Soc. Path. exot.*, avril 1933, **26**, 4, p. 652-660.

PARROT (L.). — Notes sur les Phlébotomes. V. Présence de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir dans le Sud-Ouest de la France. *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, déc. 1933, **11**, 4, p. 599-602.

RAYNAL (J.) et LE GAC (P.). — Sur la présence de *Phlebotomus ariasi* ♂ et ♀ à Capvern. *Bull. Soc. Path. exot.*, mai 1934, **27**, 5, p. 469-473.

PARROT (L.). — Notes sur les Phlébotomes. X. Sur la spermathèque de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir. *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, sept. 1934, **12**, 3, p. 386-388.

PARROT (L.). — Notes sur les Phlébotomes XVIII. Sur la présence en Algérie de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir et sur la spermathèque de cette espèce. *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, mai 1936, **14**, 1, p. 48-49.

COLAS-BELCOUR (J.) et TISSEUIL (J.). — Nouvelle contribution à la répartition des Phlébotomes en France. *Rev. Path. comp.*, 1936, XXXVI, p. 117.

ZARIQUIEY ALVAREZ (R.). — Contribution à l'étude de la femelle de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir. *Ann. Parasit. hum. et comp.*, sept. 1937, **15**, 5, p. 409-418.

CLASTRIER (J.). — Observation sur les Phlébotomes de la région de Privas (Ardèche). *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, mars 1938, **16**, 1, p. 31-35.

BOURGAIN (M.). — Contribution à l'étude des Phlébotomes du littoral méditerranéen français. *Bull. Soc. Path. exot.*, mai 1945, XXXVIII, 5, 6, p. 150-158.

DURAND-DELACRE (R.). — Sur quelques Phlébotomes de la Charente. *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, mars 1949, **27**, p. 39-41.

PRESENCE DE *PHLEBOTOMUS (LARROUSSIUS) ARIASI* TONNOIR, 1921, ET DE *PHLEBOTOMUS (LARROUSSIUS) PERNICIOSUS*, NEWSTEAD, 1911, EN GIRONDE

Par M. BOURGAIN (*)

Le territoire français est devenu depuis ces dernières années un lieu d'élection pour certains arthropodes et tout particulièrement pour divers Culicinés, insectes récemment incriminés comme agents vecteurs de virus encéphalitiques.

Il semble logique de supposer l'existence d'un rapport de cause à effet entre l'actuelle pullulation des moustiques sur tout notre territoire, et le nombre croissant des états méningo-encéphalitiques constatés aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Il nous paraît également que divers Psychodidés de la famille des *Phlebotomus* étendent leur aire d'action en France continentale, tel serait le cas de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi* Tonnoir, 1921.

Après avoir constaté la présence de *Ph. ariasi* en juillet 1948 dans les Basses-Pyrénées, une prospection faite en Gironde en août 1948, nous a permis de faire une récolte de 140 Phlébotomes à Bonnetan, localité située à environ 15 km. dans le N.-E. de Bordeaux.

Leur identification est la suivante :

1) *Phlebotomus* (*Larroussius*) *perniciosus* : 111 exemplaires (59 ♂, 52 ♀).

2) *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi* : 15 exemplaires (11 ♂, 4 ♀).

3) 14 Phlébotomes dont l'identification n'a pu être faite car incomplets (accidents de capture).

Les caractéristiques entomologiques correspondent pour les deux espèces identifiées, à celles classiquement décrites.

Notons cependant quelques rares anomalies :

a) Anomalies au niveau des ailes chez deux exemplaires femelles de l'espèce *Phlebotomus ariasi*. Les branches de la première fourche de la deuxième nervure longitudinale sont soudées ou semblent réunies par une pseudo-nervure transversale, donnant à cette fourche l'aspect grossier d'un huit de chiffre. Ces anomalies ne portent que sur l'une des deux ailes, et le point d'union des deux fourches n'est pas situé au même endroit chez les deux exemplaires, très antérieur pour l'un il se rapproche davantage de la naissance de

(*) Séance du 12 octobre 1949.

la fourche pour l'autre. La rareté de telles anomalies peut faire penser à des séquelles traumatiques, plus qu'à des aberrations héréditaires.

b) Un exemplaire femelle de *Phlebotomus perniciosus* présente une dilatation fusiforme sur l'un des conduits postérieurs des spermathèques.

Conclusions

1) *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi* Tonnoir et *Phlebotomus* (*Larroussius*) *perniciosus* Newstead ont été récoltés à Bonnetan aux environs de Bordeaux.

La Gironde doit donc être considérée comme un des points de la répartition géographique de ces deux espèces de Phlébotomes en France continentale.

2) Deux anomalies au niveau des ailes ont été constatées chez *Ph. ariasi* et une au niveau d'un des conduits postérieurs de la spermathèque chez *Ph. perniciosus*.

Bibliographie

Voir bibliographie du travail publié précédemment, à savoir :
Bourgain (M.). — Présence de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi* Tonnoir, 1921, dans les Basses-Pyrénées, 1949, 42, 562-563.

MÉMOIRES

ÉTUDES SUR LES RICKETTSIOSES HUMAINES ET ANIMALES EN AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE

I. — La Fièvre Rouge Congolaise, fièvre exanthématique africaine.

Par A. PELLISSIER et E. TRINQUIER (*)

En 1927, G. Lefrou donnait le nom de « Fièvre Rouge Congolaise » à une affection bénigne caractérisée par une fièvre légère, des malaises généraux et un exanthème assez polymorphe. Cette

(*) Séance du 13 octobre 1948.

affection sévissait dans le Mayumbe, territoire du Moyen-Congo, non loin de Brazzaville.

Par la suite, au Congo belge par G. PIERALRIS et par VAN SLYPE, à Brazzaville par G. MOUSTARDIER, la symptomatologie s'est précisée peu à peu et les auteurs belges et français entendent à l'heure actuelle par « Fièvre Rouge Congolaise » une fièvre exanthématique accompagnée d'adénopathies et présentant un chancre d'inoculation.

Tout récemment les auteurs belges J. JADIN, puis J. JADIN et M. D'HOOGHE ont pu écrire que la Fièvre Rouge Congolaise était du typhus murin, puis du typhus historique. C'est que ces auteurs ont eu affaire à des cas de typhus murin et historique appelés à tort « Fièvre Rouge Congolaise ». Nous pensons démontrer dans ce travail que la Fièvre Rouge Congolaise a bien son individualité.

Qu'il nous soit permis au seuil de ce travail d'exprimer toute notre gratitude au docteur P. GIROUD, qui nous a aidé de ses conseils tout au long de nos recherches ; à M. le Professeur J M. MONTPELLIER et le Professeur agrégé LAFFARGUE de la Faculté de Médecine d'Alger, qui ont bien voulu se charger de nos examens anatomo-pathologiques.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous avons observé 26 cas dont 2 expérimentaux. Les détails succincts de ces observations et les résultats des examens de laboratoire sont consignés dans un tableau ci-dessous.

Symptomatologie.

Période d'incubation. — Les deux cas expérimentaux ont accusé une incubation de 11 jours. Ce doit être approximativement la durée de l'incubation dans la maladie naturelle. En effet dans les observations que nous rapportons, les cas 3, 5 et 6 concernent 3 enfants d'une même famille. Les 2 derniers sont tombés malades, en même temps, 2 semaines après leur frère. Nous verrons plus loin les raisons pour lesquelles nous pensons que le cas n° 3 est à l'origine des cas 5 et 6, la contamination ayant été assurée par transmission mécanique par un insecte hématophage

Période d'invasion. — Elle dure de 2 à 4 jours, le plus souvent 3. Elle est marquée par une poussée fébrile plus ou moins importante, accompagnée de malaises, d'embarras gastrique, de céphalée, de rachialgie et de myalgies. C'est en somme le cortège habituel de la période d'invasion de beaucoup de maladies infectieuses. Mais, le plus souvent, ce sont la céphalée et la courbature qui sont signalés par les malades.

Période d'état. — La *fièvre* n'est jamais très forte. Elle présente 1 ou 2 clochers à 39°, 39°5 au début puis se maintient aux environs de 38° pendant quelques jours, ne durant en tout jamais plus d'une semaine. *L'exanthème* apparaît presque toujours brusquement au cours de la

nuit, et c'est le matin au réveil qu'il est constaté. Le visage et le thorax sont atteints en premier lieu, puis, en quelques heures, l'éruption se généralise à tout le corps. Chez les malades qui font une éruption importante on constate que la paume des mains et la plante des pieds sont également atteints.

Cet exanthème est variable en quantité et en qualité. Certains malades font une éruption confluente, et d'autres présentent seulement quelques éléments sur le visage et le thorax. Trois types éruptifs peuvent se rencontrer : type papuleux, type boutonneux et type morbilliforme. Dans ce dernier cas il existe presque toujours un énanthème qui, associé à un faciès vultueux et à une injection conjonctivale importante, peuvent en imposer pour une rougeole. Les différentes souches de virus isolées proviennent de malades ayant présenté les divers types éruptifs.

Cet exanthème n'est pas prurigineux et ne desquame jamais.

Plus ou moins vite, parfois en 3 ou 4 jours, le plus souvent en 1 semaine l'exanthème pâlit et disparaît.

La *polyadénopathie* est pratiquement toujours constatée. Elle débute par le territoire ganglionnaire satellite de la porte d'entrée, puis se généralise. Les ganglions ne sont en général pas douloureux et n'attirent pas l'attention des malades, il faut les rechercher. Ils disparaissent avec la convalescence.

Le *chancre d'inoculation* doit également être recherché car il n'est pas douloureux. Il se présente sous forme d'une petite ulcération dont le fond est atone et les bords pigmentés. Il guérit rapidement en laissant une cicatrice pigmentée. Le siège en est variable, mais on le trouve avec prédilection au niveau des régions chaudes et humides. Sur les 20 cas où il existait, on note : 8 fois le scrotum, 3 fois le creux inguinal, 3 fois le creux axillaire et 6 divers.

Période de défervescence et convalescence. — La fièvre tombe à mesure que pâlit l'éruption et le malade entre en convalescence. La maladie a duré en moyenne 8 à 10 jours. Il est cependant des cas où une asthénie assez marquée prolonge la convalescence.

Formes cliniques. — Nous avons décrit ci-dessus une forme moyenne et si la maladie est toujours bénigne, on peut cependant voir quelques formes plus sérieuses de par les complications qu'elles peuvent engendrer. Nous voulons parler du paludisme ou de complications pulmonaires. Tous les intermédiaires peuvent se rencontrer entre ces formes sérieuses, les formes ambulatoires et inapparentes.

Examens de laboratoire.

Hémocultures. — Toutes les hémocultures pratiquées chez les malades ont été négatives. Chez les animaux d'expérience nous n'avons jamais isolé de germe du groupe *Proteus*.

Formule leucocytaire — L'hyperleucocytose avec mononucléose avait été signalée par divers auteurs. Nous pouvons le confirmer et préciser qu'au cours de l'invasion, il y a une leucopénie plus ou moins marquée avec amorce de mononucléose. Puis rapidement l'hyperleucocytose se manifeste, pouvant aller jusqu'à 15.000 globules blancs, accompagnée de mononucléose pouvant atteindre 60 0/0. Ces modifications persistent jusqu'à la fin de la maladie et disparaissent lentement pendant la convalescence.

Réaction de Weil-Felix. — La réaction a été pratiquée avec les

4 souches OX_{19}, OX_2, OXK et OXL. Nous avons l'habitude de lire les résultats à l'œil nu. Sur les 26 cas observés la réaction a été négative 4 fois. Dans les cas où elle a été positive, il faut noter qu'elle est instable et irrégulière tant au point de vue des souches agglutinées que du point de vue de la période d'apparition des agglutinines au cours de la maladie.

Les agglutinations positives, toujours à un taux faible ne dépassant généralement pas 1/200 et se tenant le plus souvent autour de 1/50 et 1/100 sont constatées le plus souvent pour la souche OXL, puis pour OXK et OX_{19}, pratiquement jamais pour OX_2.

Ces agglutinines n'apparaissent pas à une période régulière de la maladie et c'est ce qui explique que pendant longtemps on a admis que le Weil-Felix était négatif dans la Fièvre Rouge Congolaise, surtout qu'à l'époque la souche OXL n'était pas utilisée. On peut dire cependant que la réaction d'agglutination est toujours de courte durée et apparaît pendant la convalescence.

Agglutination des rickettsies. — Nous n'avons malheureusement pas réussi à adapter le virus sur poumon de souris et nous ne possédons donc pas l'antigène spécifique. La réaction d'agglutination sur lame de P. et M.-L. Giroud a été pratiquée pour un certain nombre de sérums par P. Giroud lui-même. Les épreuves pratiquées vis-à-vis des rickettsies du typhus historique, du typhus murin et de la rickettsiose canine de Brazzaville, n'ont donné que de faibles résultats positifs de coagglutination pour les rickettsies du typhus historique. Il ne s'agit là évidemment que d'un léger antigène commun de groupe. Les détails des résultats figurent dans le tableau ci-dessous.

Diagnostic.

Nous ne parlerons que pour mémoire du diagnostic avec la Dengue à laquelle on a voulu identifier la Fièvre Rouge Congolaise. La Dengue est une maladie à rechute, qui ne comporte pas d'adénopathies, au cours de laquelle le Weil-Felix est négatif et dont l'épidémiologie est toute différente.

Le véritable diagnostic est à faire avec les cas bénins des typhus et fièvres exanthématiques.

Un cas fruste de typhus historique ou murin peut prêter à confusion. Cependant dans les typhus on ne trouve pas les adénopathies, ni le chancre d'inoculation, l'exanthème respecte la face, la polynucléose accompagne l'hyperleucocytose et le Weil-Felix donne un résultat fortement positif pour OX_{19}.

C'est évidemment avec la Fièvre Boutonneuse que le diagnostic est le plus délicat. Nous y retrouvons le chancre d'inoculation, mais il prend le caractère d'escarre ou de tache noire. Nous pouvons y trouver des ganglions, mais seulement dans le territoire satellite de l'escarre. Mais l'exanthème est spécifiquement boutonneux et jamais morbilliforme. L'hyperleucocytose est accompagnée de mononucléose au début, mais celle-ci n'est que passagère et fait rapidement place à de la polynucléose. Enfin la réaction de Weil-Felix montre une agglutination de la souche OX_2, laquelle n'est pratiquement jamais agglutinée dans la Fièvre Rouge Congolaise.

Cas	F	C	A	E	Weil-Felix				Agglut. rickettsies			Test cutané
					OX19	OX2	OXK	OXL	TH	TM	RC	
No 1. Homme	+	+	+	B								
9e jour. .					0	0	0	0	+ 1/100	0		
16e jour. .					0	0	0	0	+ 1/400	0		
No 2. Homme	+	+	+	P								
10e jour. .					+ 1/100	0	0	+ 1 100	+ 1/100	0		
No 3. Homme	+	+	0	B								
5e jour. .					+ 1/50	0	0	+ 1/50	± 1/100	0		
18e jour. .					0	0	0	0	+ 1/100	0		
No 4. Homme	+	+	+	P								
22e jour. .					0	0	0	+ 1 200	+ 1/200	0		
No 5 Fille .	+	0	+	M								
4e jour. .					0	0	0	0				
26e jour. .					+ 1/50	0	0	+ 1/50	+ 1/200	0	0	± 0,25
No 6. Garçon	+	0	+	M								
4e jour. .					0	0	0	0	+ 1/100	0		
26e jour. .					+ 1/100	0	0	+ 1/100	+ 1/200	0	0	++ 1,25
No 7 Femme	+	+	+	B								
9e jour. .					0	0	0	0	+ 1/200	0		
25e jour. .					+ 1/50	0	0	+ 1/100	+ 1/200	0	0	± 1,25
No 8. Homme	+	0	+	B								
8e jour. .					0	0	0	0	0	0		
No 9. Homme	+	+	+	B								
8e jour. .					0	0	+ 1/50	+ 1/50	+ 1/100	0		
18e jour. .					0	0	0	0	+ 1/200	0		
No 10. Homme	+	+	+	P								
4e jour. .					0	0	0	0	+ 1/100	0	0	
12e jour. .					0	0	0	0	0	0		
No 11. Homme	+	+	+	P								
4e jour. .					0	0	0	0	+ 1/100	0	± 1/10	
11e jour .					+ 1/50	0	0	+ 1/100	+ 1/100	0	0	
No 12. Fille .	+	+	+	B								
5e jour. .					0	0	0	+ 1/100	+ 1/200	0		
17e jour. .					0	0	0	+ 1/100	+ 1/200	0	0	
No 13. Homme	+	+	+	M								
15e jour. .					+ 1/200	0	+ 1/50	+ 1/50	± 1/100	0	0	
No 14. Femme	+	+	+	B								
7e jour. .					+ 1/50	0	0	+ 1/50	+ 1/100	0		
17e jour. .					0	0	0	0	+ 1/100	0	0	

Abréviations utilisées :

Signes cliniques : F = fièvre; C = chancre d'inoculation
A = adénopathies ; B = boutonneux
E = éruption de type : P = maculo-papuleux ; M = morbilliforme
o = absence du signe ou caractere négatif.
Agglutination des rickettsies : TH = rickettsies du typhus historique
TM = rickettsies du typhus murin
RC = virus de la rickettsiose canine d'A. E. F.
Test de séroprotection cutanée : o = pas de neutralisation
± = neutralisation très légère
+ = neutralisation légère
++ = neutralisation partielle.
0,25 ; 1,25 ; 2,5 = doses neutralisées en milligramme de poumon souris.

Cas	F	G	A	E	Weil Felix				Agglut. rickettsies			Test cutané
					OX$_{H}$	OX	OXK	OXL	HI	IM	RC	
N° 15. Homme	+	+	+	B								
6e jour					0	0	0	+ 1/200	+ 1/200	0		
16e jour					0	0	0	+ 1/50	1/200	0	0	
N° 16. Homme	+	+	+	P								
5e jour					0	0	0	0	0	0	0	
13e jour					0	0	0	0	0	0	0	
20e jour					0	0	0	0	0	0	0	+ 0,25
35e jour					+ 1/50	0	0	+ 1/50	+ 1/10	0	+ 1/10	
N° 17. Homme	+	0	+	0								
4e jour					0	0	0	0	+ 1/40	0		
9e jour					0	0	0	0	0	0		
14e jour					0	0	+ 1/50	+ 1/50	+ 1/40	0		
19e jour					+ 1/50	0	+ 1/50	+ 1/100	+ 1/40	0		
23e jour					+ 1/50	0	+ 1/50	+ 1/100	+ 1/80	0		± 0,25
29e jour					0	0	0	0	+ + 1/80	0		
36e jour					0	0	0	0	+ 1/40	0		
N° 18. Homme	0	0	+	0								
4e jour					0	0	0	0	+ 1/40	+ 1/40		
9e jour					0	0	0	0	+ 1/4	+ 1/40		
14e jour					0	0	+ 1/50	+ 1/50	+ 1/40	+ 1/40		
19e jour					+ 1/100	0	+ 1/50	+ 1/100	+ 1/80	0		
23e jour					+ 1/50	0	+ 1/50	+ 1/100	+ 1/80	+ 1/40		+ 0,25
29e jour					0	0	0	0	+ 1/40	+ 1/40	+ 1/80	+ + 2,5
36e jour					0	0	0	0	+ 1/10	+ 1/40		
N° 19. Homme	+	+	+	P								
6e jour					0	0	+ 1/50	+ 1/100	+ 1/80	0		
11e jour					+ 1/50	0	+ 1/50	+ 1/100	+ 1/20	0		
20e jour					0	0	0	0	+ 1/80	0	+ 1/10	0
27e jour					0	0	0	0	0	0		
N° 20. Femme	+	+	+	P								
8e jour					0	0	0	0				
15e jour					+ 1/50	0	+ 1/50	+ 1/100	+ 1/100	0		
N° 21. Homme	+	+	+	M								
8e jour					0	0	0	0				
11e jour					0	0	0	0				
15e jour					0	0	0	+ 1/50				
19e jour					+ 1/50	0	+ 1/50	0				
N° 22. Homme	+	+	+	M								
7e jour					0	0	0	0				
10e jour					+ 1/50	0	0	+ 1/50				
14e jour					+ 1/50	0	0	+ 1/50				
17e jour					+ 1/50	0	0	+ 1/50				
N° 23. Femme	+	+	+	P								
8e jour					+ 1/100	0	0	+ 1/50				
N° 24. Homme	+	+	+	P								
6e jour					0	0	0	0				
13e jour					0	0	+ 1/50	+ 1/100				
N° 25. Homme	+	+	+	P								
6e jour					0	0	0	0				
12e jour					+ 1/100	0	0	0				
N° 26. Homme	+	+	+	B								
5e jour					0	0	0	0				
12e jour					0	0	0	+ 1/100				

Étude épidémiologique

Tous les auteurs ont signalé que la Fièvre Rouge Congolaise était une maladie saisonnière. On ne la constate que pendant la saison des pluies qui est à Brazzaville la saison chaude de l'hivernage, de novembre à juin. Cette période est également celle où les insectes et acariens hématophages sont les plus nombreux.

Le virus existe à l'état latent, endémique, et c'est à l'occasion de conditions favorables de température et d'humidité que la maladie se déclare. Ces conditions climatiques agissent d'une part sur le développement des tiques qui, suivant les années, sont plus ou moins nombreuses, et d'autre part sur le pouvoir pathogène du virus lui-même, ainsi que nous l'avons constaté au cours de l'entretien des souches au laboratoire. Il en résulte que le nombre des cas de Fièvre Rouge Congolaise est très variable suivant les années.

La maladie se manifeste sous forme de cas isolés qui ne semblent pas avoir de relations entre eux. Ces cas apparaissent simultanément ou successivement en différents quartiers de la ville. Il peut arriver cependant que plusieurs personnes, soit de la même famille, soit de familles différentes mais ayant des relations entre elles (en définitive « contacts » du même chien) soient atteintes à quelques jours d'intervalle. C'est le cas des malades des observations 11 et 12.

C'est également le cas des malades 3, 5 et 6. Il s'agit de trois enfants d'une même famille. Le frère aîné tombe malade et fait une affection avec chancre d'inoculation. Il est soigné à domicile et partage sa chambre avec son jeune frère. La sœur couche à proximité et les chambres communiquent largement. Quinze jours après le début de la maladie du frère aîné, le jeune frère et la sœur tombent malades en même temps. Ils ne présentent pas de chancre d'inoculation. Nous pensons que dans ce cas il est possible que soit intervenue une transmission mécanique fortuite du virus par un insecte hématophage.

Il n'y a aucune immunité de sexe et tous les âges sont également atteints. Il n'y a vraisemblablement aucune immunité de race et si les cas constatés chez l'indigène sont très peu nombreux c'est certainement à cause de la difficulté de dépister chez eux un exanthème souvent fugace.

Le chien réservoir du virus.

L'existence d'un chancre d'inoculation devait nous amener à chercher du côté d'un agent vecteur du genre tique, et le chien était tout désigné pour qu'on s'occupe de lui. D'ailleurs diverses

enquêtes sérologiques avaient déjà été pratiquées chez le chien par J. CECCALDI, en 1943 et 1944. Sur un total de 85 chiens examinés, 10 réactions de WEIL-FELIX avaient été trouvées légèrement positives.

Nous adressant à des chiens appartenant aux malades ou à quelqu'un de leur entourage immédiat, nous avons examiné le sérum de 9 chiens. Nous avons également prélevé sur eux des tiques, lesquelles ont été identifiées dans tous les cas à *Rhipicephalus sanguineus*. A partir de ces tiques nous avons réussi à isoler à deux reprises le virus sur cobaye.

Chien de M. MI... — Contact du cas n° 1. Animal en parfait état physique. WEIL FELIX négatif. Une souche du virus est isolée à partir des tiques de ce chien. Cette souche a servi à l'inoculation du cas n° 18 de Fièvre Rouge Congolaise expérimentale.

Chien de M. DE... — Contact du cas n° 2. Animal en parfait état physique. Le WEIL-FELIX donne OX_{19} = + 1/50. Essai d'isolement du virus à partir des tiques prélevées sur cet animal est resté négatif.

Chien de M. BR ..— Contact du cas n° 8 En parfait état physique. Le WEIL-FELIX est négatif.

Chien de M. TA .. — Appartenant au malade du cas n° 9. Animal en parfait état physique. WEIL-FELIX négatif.

Chien de M. RE... — Contact des cas 5 et 6 Animal en parfait état physique. WEIL-FELIX positif à 1/100 pour OXL. Un essai d'isolement du virus à partir des tiques de ce chien est resté négatif.

Chien de Mme HER .. — Contact du cas n° 14. Animal en parfait étta physique. WEIL-FELIX positif à 1/100 pour OXL. L'agglutination des rickettsies donne : TH = ++ à 1/80, ± à 1/160. TM = + à 1/40.

Chien de M. NI... — Contact du cas n° 7. Animal en parfait état physique. WEIL-FELIX négatif.

Chien de M. VE... — Appartenant au malade du cas n° 22 Animal en parfait état physique. Le WEIL-FELIX donne : OX_{19} et OXL positifs à 1/100, OXK positif à 1/50. Une souche du virus est isolée à partir des tiques prélevées sur cet animal.

Chien de M. PR... — Animal appartenant à un malade qui a fait une Fièvre Rouge Congolaise en dehors de Brazzaville. Animal en parfait état physique. Le WEIL-FELIX est positif à 1/100 pour OXL et à 1/50 pour OXK et OX_{19}. Un essai d'isolement du virus à partir des tiques a été négatif.

Nous avons insisté chaque fois pour préciser que les animaux étaient en parfait état de santé. En effet, le virus ne confère au chien qu'une *maladie inapparente* et la tique *R. sanguineus* en est l'agent vecteur.

Nous n'avons pas réussi à établir si l'infection est héréditaire chez la tique. En effet, des femelles gorgées prélevées sur des chiens

porteurs de virus ont été mises en élevage. Les larves obtenues ont refusé de se nourrir malgré tous nos efforts.

Pour compléter cette étude nous avons inoculé deux chiens par voie sous-cutanée avec une émulsion de cerveau de cobaye, après 4 passages sur cobaye de la souche humaine Mo. L. Après une incubation de 9 jours, ils ont fait tous deux un clocher thermique à 39°5, suivi d'une période sub-fébrile qui a duré 2 et 3 semaines. L'état général n'a pas été touché et si ce n'était la prise de température on ne se serait pas aperçu de la maladie de ces animaux. Il n'y eut aucune réaction ganglionnaire, ni aucun symptôme d'aucune sorte. La réaction de Weil-Felix a donné les résultats suivants (elle était négative au moment de l'inoculation) :

Pour le premier chien :

au 6e jour de maladie : + à 1/100 pour OXL, o pour les autres,
au 19e jour : + à 1/100 pour OX_{19}, + à 1/50 pour OXL et OXK,
au 33e jour : négatif pour toutes les souches.

Pour le second chien :

au 6e jour de maladie : + à 1/200 pour OXL, o pour les autres,
au 19e jour : + à 1/100 pour OX_{19}, o pour les autres,
au 33e jour : négatif pour toutes les souches.

Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux obtenus tant chez l'homme que chez le chien réservoir naturel de virus.

Le premier chien est mort 2 mois plus tard de broncho-pneumonie. Le second a été sacrifié pour étude des lésions anatomo-pathologiques. Il présentait à l'autopsie comme seule lésion une congestion de la rate. Les lésions microscopiques étaient de l'ordre congestif et macrophagique au niveau du foie et de la rate.

Etude expérimentale

Le virus de la Fièvre Rouge Congolaise, qui donne chez l'homme une maladie bénigne et chez le chien une maladie inapparente, est très peu pathogène pour les animaux de laboratoire courants et en particulier pour ceux habituellement utilisés pour l'étude des virus exanthématiques. Il reste encore à trouver l'animal de choix.

L'isolement des souches n'a pu être mené à bien que grâce à l'utilisation de la technique de P. Giroud du caillot broyé, destinée à éliminer les immunisines du sérum. Malgré cela nous nous sommes heurtés à de nombreux cas de maladie inapparente, non

seulement à l'isolement, mais encore au cours des passages d'entretien des souches.

Il est indispensable de faire des inoculations massives, faute de quoi les animaux ne réagissent pas. Chez le cobaye la bonne dose est de l'ordre d'un quart de cerveau de cobaye par inoculation intrapéritonéale.

Enfin il est indispensable de faire des passages discontinus avec conservation des produits à basse température. N'ayant pas de sorbetière, nous avons dû nous contenter des tiroirs à glace du frigidaire, ce qui donne environ — 8°.

Nous avons constaté pour deux de nos souches une exaltation subite de la virulence qui n'a été que passagère et ne s'est manifestée que pour 2 et 3 passages. Ce phénomène s'est produit en novembre-décembre. Ces souches étaient entretenues au laboratoire depuis la saison précédente et il y a là une influence manifeste des facteurs climatiques. Cette influence climatique avait été signalée pour le virus poliomyélitique par C. Levaditi et G. Hornus.

Souches isolées.

Nous avons isolé 6 souches à partir du sang de l'homme et 2 à partir de tiques de chien.

Souche Va... (humaine). — Isolée sur singe *Cercopithecus l'hoesti*. La souche a ensuite subi 5 passages sur cobaye. Elle s'est montrée très peu virulente, donnant deux fois une maladie inapparente, des corps homogènes toujours rares et une seule fois des rickettsies. La manifestation clinique chez le cobaye a été la simple hypothermie. Le virus a été perdu au 6e passage.

Souche Lav... (humaine). — Isolée sur cobaye. Les trois premiers passages ont donné une maladie inapparente avec présence de corps homogènes dans l'exsudat péritonéal. En 9 mois il a été pratiqué 11 passages, puis la souche a été abandonnée faute de temps. La manifestation clinique a été la seule hypothermie jusqu'au 8e passage. Puis les 9e et 10e passages ont été marqués par une exaltation passagère de la virulence donnant chez l'animal une courbe fébrile importante. Les frottis de péritoine ont alors montré de très belles rickettsies Le 11e passage a donné une maladie inapparente et la souche a été abandonnée.

Souche Mo. L... (humaine). — Isolée sur cobaye. Les deux premiers passages ont donné une maladie inapparente avec présence de corps homogènes dans l'exsudat péritonéal. Les corps homogènes ont été toujours peu nombreux et de rares rickettsies sont apparues au 6e passage. La manifestation clinique a été l'hypothermie simple. La souche a été perdue au 8e passage.

Souche Mau. L... (humaine). — Isolée sur cobaye. Les deux premiers passages ont donné une maladie inapparente avec présence de corps homogènes dans l'exsudat péritonéal. La manifestation clinique chez le cobaye a été l'hypothermie simple. La souche a été perdue au 6e passage.

Souche Lau... (humaine). — Isolée sur cobaye, lequel a fait une hypothermie à 37° le 10e jour. Les 3 passages suivants donnent des maladies inapparentes, puis l'hypothermie seule est constatée jusqu'au 10e passage. Puis et jusqu'au 14e passage les animaux font une belle réaction fébrile avec présence de rickettsies dans l'exsudat péritonéal. Puis la virulence s'est estompée de nouveau et la souche a été abandonnée après 17 passages après avoir été entretenue plus d'un an au laboratoire. Cette souche a servi à inoculer le cas expérimental n° 17 chez l'homme.

Souche Pi... (humaine). — Isolée sur chimpanzé. Les 5 premiers passages sur cobaye ont donné une belle affection fébrile, avec présence de corps homogènes et de rickettsies. Le 6e passage a donné une maladie inapparente et on a noté une hypothermie simple pour les passages suivants jusqu'au 11e. Elle a été ensuite abandonnée.

Souche tiques chien Ve... — Isolée sur cobaye à partir d'un broyat de *R. sanguineus*. Cette souche a été perdue après 3 passages sur cobaye, s'étant montrée très peu virulente.

Souche tiques chien Ml... — Isolée sur cobaye et entretenue pendant 7 mois au laboratoire. L'isolement a donné une maladie inapparente. Les 3 passages suivants ont donné une réaction fébrile, puis on a noté l'hypothermie jusqu'au 9e passage. Les corps homogènes ont toujours été rares et les rickettsies sont apparues au 9e passage. Puis un cerveau a été oublié au frigidaire et la souche n'a pu être reprise. Cette souche a servi à inoculer le cas expérimental n° 18 chez l'homme.

Maladie expérimentale.

Le cobaye et le singe nous ont paru seuls montrer une certaine réceptivité. Le lapin, la souris et le rat n'ont rien présenté d'important.

Cobaye. — Nous avons inoculé 165 cobayes avec les différentes souches et avons obtenu :

Hypothermie seule	49
Réaction fébrile.	32
Maladie inapparente confirmée	22
Aucune réaction.	62

L'incubation oscille entre 5 et 20 jours, plus souvent entre 10 et 15 jours.

L'hypothermie seule est la manifestation clinique curieuse de la majorité de nos souches et de la majorité des passages positifs. Il s'agit d'une hypothermie brutale, presque toujours constatée le matin et qui a disparu le soir même. Elle est le plus souvent à 37°, quelquefois à 36°. C'est la seule manifestation présentée par l'animal. Si le cobaye est sacrifié à ce moment l'exsudat péritonéal permet de mettre en évidence des corps homogènes ou des rickettsies. Si on laisse passer quelques jours, et quoique le virus soit présent dans l'encéphale, les frottis de péritoine ne montrent plus rien.

La reaction fébrile, quelquefois précédée d'une ébauche d'hypothermie, est la manifestation d'une virulence plus forte. La température est à 40°-41° pendant une semaine environ, mais l'animal conserve un bon état général et n'accuse aucun amaigrissement notable. Il n'y a jamais d'orchi-vaginalite, même après inoculation intratesticulaire, selon la technique de Le Chuiton.

Les cas de maladies inapparentes ont été confirmés soit par un passage positif, soit par la réaction de WEIL-FELIX, que nous avons eu la chance de constater positive un certain nombre de fois.

Le virus siège dans les principaux organes et dans le sang, mais la maladie expérimentale obtenue avec ces produits est toujours minime. Ce sont les passages de cerveau qui assurent les meilleurs résultats. Le virus se conserve dans l'encéphale du cobaye après guérison de la maladie, mais la virulence diminue rapidement et il est rare d'obtenir des passages positifs après un mois.

A l'autopsie on constate une congestion généralisée de tous les organes et des méninges. Le microscope confirme la congestion et une réaction macrophagique au niveau du foie, de la rate et des reins. Dans l'encéphale, en plus de la congestion méningée, il a été noté de petits épanchements hémorragiques périvasculaires et une légère réaction lymphocytaire.

Singe. — Le chimpanzé et le cercopithèque sont sensibles. Ils réagissent par une maladie fébrile plus ou moins longue et au cours de laquelle le WEIL-FELIX donne les mêmes résultats que chez l'homme.

Un Cercopithèque a présenté, après une incubation de 10 jours, une réaction fébri e à 39°5 qui a duré 6 jours. Le WEIL-FELIX, négatif au moment de l'inoculation, et pratiqué 2 semaines après la réaction fébrile était positif à 1/200 pour OX_{19} et à 1/100 pour OX_2, OXK et OXL.

Un chimpanzé a présenté, après une incubation de 12 jours, une réaction fébrile irrégulière pendant 1 mois 1/2. Il n'a présenté aucune atteinte de l'état général, restant gai et vif pendant la durée de la maladie. Il n'a pas non plus présenté d'adénopathies, ni d'éruption. Le WEIL-FELIX était négatif au moment de l inoculation et au 8e jour de maladie.

Au 15e jour de maladie : + à 1/50 pour OXL, o pour les autres souches.

Au 25e jour : + à 1/100 pour OXL, + à 1/50 pour OXK, o pour OX_2 et OX_{19}.

Au 30e jour la réaction était redevenue négative.

Souris. — Nous avons inoculé 58 souris par diverses voies : sous-cutanée, intrapéritonéale et intracérébrale. Les animaux n'ont rien présenté. Une seule fois nous avons vu de rares corps homogènes dans l'exsudat péritonéal d'un animal sacrifié d'office, mais les passages successifs n'ont rien donné.

Nous avons également essayé d'adapter le virus sur poumon par instillations nasales, et même par inoculation directe intrapulmonaire. 62 souris ont été ainsi inoculées et n'ont fait aucune maladie, ou bien ont fait des complications pulmonaires à pneumocoque.

Le *lapin* et le *rat* ne présentent aucune manifestation clinique après l'inoculation de produits virulents.

Nous avons vu la maladie expérimentale du *chien* au moment de l'étude épidémiologique.

Transmission à l'homme.

Nous avons inoculé deux volontaires, cas expérimentaux nos 17 et 18 de nos observations. Voici quelques détails sur la maladie expérimentale.

Cas n° 17. — Homme indigène, 30 ans environ, en parfait état physique. Pas d'adénopathies. WEIL-FELIX négatif. 5.200 leucocytes avec 40 o/o de mononucléose. Inoculation sous-cutanée au niveau du bras d'une

émulsion de cerveau de cobaye (souche humaine de Fièvre Rouge Congolaise, après 3 passages sur cobaye).

Incubation de 11 jours. Le soir du 11e jour apparition de céphalée et de courbatures, et poussée fébrile à 38°3. Existence d'une adénopathie axillaire peu importante, mais nette. Légers troubles gastriques, nausées et diarrhée dans les jours qui suivent. Nous n'avons pas constaté d'exanthème et, s'il a existé, il a été très fugace. L'adénopathie gagne rapidement les ganglions cervicaux. Sans aucune atteinte de l'état général la température oscille entre 38° et 39° pendant 3 semaines. Puis tout rentre dans l'ordre. L'hyperleucocytose est allée à 6.800 globules blancs, avec 60 o/o de mononucléose. Les autres examens de laboratoire sont consignés dans le tableau.

En résumé : Forme clinique prolongée avec tous les signes : cliniques, hématologiques et sérologiques, sauf l'exanthème.

Cas n° 18. — Homme indigène, 30 ans environ, en parfait état physique. Pas d'adénopathies. Weil-Felix négatif. Leucocytes = 4.800, avec 24 o/o de mononucléose. Inoculation sous-cutanée au niveau du bras d'une émulsion de cerveau de cobaye (souche tiques chien de Fièvre Rouge Congolaise, après 6 passages sur cobaye).

Incubation de 11 jours. Le 11e jour apparition de céphalée et de courbatures et léger clocher thermique à 38°. Une adénopathie axillaire, puis cervicale survient en même temps. Il n'est pas constaté d'éruption. Le sujet fait une maladie inapparente au cours de laquelle les examens de laboratoire montrent une superposition manifeste avec la maladie du cas précédent. L'hyperleucocytose est allée jusqu'à 15.600 globules blancs, avec une mononucléose à 50 o/o.

En résumé : Forme clinique inapparente, sans fièvre ni éruption, mais avec signes de laboratoire typiques.

Le virus : une rickettsia

Morphologie.

Sur les frottis de vaginale et péritoine de cobaye sont mises en évidence les différentes formes des virus exanthématiques.

Les corps homogènes et les enclaves rosées sont les plus fréquemment rencontrés, ce qui confirme la théorie de P. Giroud selon laquelle ces formations constituent une réaction de défense de l'organisme du cobaye vis-à-vis d'un virus peu pathogène pour lui. Sauf au moment de l'exaltation de virulence de nos souches où elles étaient assez nombreuses, ces formations sont assez rares.

Les *rickettsia* bacilliformes sont encore plus rarement rencontrées. Elles sont cependant indiscutables et leur présence a été confirmée par P. Giroud.

Immunités croisées.

Après nous être assuré de l'existence d'une immunité homologue, nous avons pratiqué les épreuves d'immunité croisée avec les virus du typhus murin, de la Fièvre Boutonneuse et de la rickettsiose canine de Brazzaville. Selon les indications données autrefois par Ch. Nicolle, nous avons pratiqué la seconde inoculation de 1 mois 1/2 à 4 mois après la guérison de la première atteinte.

1° *Immunité homologue.* — Deux cobayes ayant réagi à une première inoculation de F. R. C., l'un par une maladie fébrile et WEIL-FELIX positif, l'autre par une maladie inapparente confirmée par un WEIL-FELIX devenu positif, ont été réinoculés 2 mois plus tard. Ils n'ont rien présenté, alors que deux animaux témoins ont présenté au 6e jour une hypothermie très nette et très caractéristique, l'un d'eux ayant été sacrifié pour passage et entretien de la souche.

Deux autres cobayes ayant réagi à une première inoculation par une hypothermie très nette survenue les 11e et 21e jour, ont été réinoculés 2 mois 1/2 après. Ils n'ont rien présenté, alors que les deux animaux témoins ont présenté une hypothermie tres nette au 15e jour, l'un d'eux ayant été sacrifié pour passage et entretien de la souche.

CONCLUSION : Le virus de la F. R. C. immunise contre lui-même.

2° *Immunité croisée entre F. R. C. et virus boutonneux.* — La souche de virus boutonneux que nous avons utilisée nous a été envoyée par le docteur P. DURAND, de l'Institut Pasteur de Tunis, à qui nous exprimons toute notre gratitude Cet envoi a consisté en un lot de *R. sanguineus* dont l'infestation avait été contrôlée à Tunis. Cette souche s'est comportée sur nos cobayes comme un virus boutonneux classique.

Trois cobayes inoculés avec le virus de la F. R. C. ont réagi, l'un par une maladie fébrile et les deux autres par une maladie inapparente confirmée par un WEIL-FELIX positif. Ils sont réinoculés 2 mois plus tard avec le virus boutonneux et font une très forte maladie fébrile avec une orchi-vaginalite intense (réaction plus forte que celle obtenue avec le passage normal de la souche de virus boutonneux). Donc le virus de la F. R. C. n'immunise pas contre le virus boutonneux, mais au contraire semble sensibiliser.

Trois cobayes inoculés avec le virus boutonneux ont réagi avec fièvre et orchi-vaginalite. Ils sont réinoculés 7,7 et 8 semaines plus tard avec le virus de la F. R. C. Le premier ne présente rien (maladie inapparente?). Les deux autres font une maladie fébrile. Sur les deux cobayes témoins inoculés avec la même souche de F. R. C., un seul a réagi. Ayant obtenu dans notre épreuve 2 réactions sur 3 inoculations, nous sommes en droit de conclure que le virus boutonneux ne protège pas contre le virus de la F. R. C.

CONCLUSION : Il n'y a pas d'immunité croisée entre la F. R. C. et le virus boutonneux.

3° *Immunité croisée entre F. R. C. et virus typhique murin.* — La souche de typhus murin utilisée nous a été transmise sur cobaye par le docteur DELVILLE, de l'Institut Princesse Astrid à Léopoldville, à qui nous exprimons toute notre gratitude. Il s'agit d'une souche isolée d'un cas de typhus murin à Léopoldville. Son identification a été confirmée par P. GIROUD.

Quatre cobayes et un singe ont été inoculés avec le virus de la F. R. C. Ils ont tous réagi avec une maladie fébrile. Ils sont réinoculés 4, 4, 3, 3 et 2 mois 1/2 plus tard. Le singe a fait une maladie fébrile, et les quatre cobayes ont fait une maladie fébrile avec orchi-vaginalite. Donc le virus de la F. R. C. n'immunise pas contre le virus typhique murin.

Cinq cobayes sont inoculés avec le virus murin et font une maladie fébrile avec orchi-vaginalite. Ils sont réinoculés 2, 2, 2, 2 et 2 mois 1/2 plus tard avec le virus de la F. R. C. Ces cinq animaux ont réagi par une hypothermie marquée les 11e, 15e, 15e, 18e et 18e jours. Les quatre

cobayes témoins de ces réinoculations ont donné deux cas d'hypothermie (qui ont été sacrifiés pour passages) et deux cas sans réaction. Donc le virus typhique murin n'immunise pas contre le virus de la F. R. C.

CONCLUSION : Pas d'immunité croisée entre F. R. C. et virus typhique murin.

4° Immunité croisée entre la F. R. C. et le virus de la Rickettsiose canine de Brazzaville. — La rickettsiose canine observée en A. E F. est une maladie fébrile exanthématique du chien, transmise par *Rhipicephalus sanguineus*. La maladie expérimentale chez le cobaye est caractérisée par une forte réaction fébrile avec orchi-vaginalite intense.

Cinq cobayes sont inoculés avec le virus de la F. R. C., et réagissent : l'un avec une réaction fébrile, trois avec une hypothermie marquée et le dernier par une maladie inapparente confirmée par un WEIL-FELIX positif. Ils sont réinoculés 3 mois 1/2, 3 mois 1/2, 2 mois 1/2, 2 mois 1/2 et 2 mois plus tard avec le virus de la rickettsiose canine et réagissent par une maladie fébrile accompagnée d'orchi-vaginalite. Donc le virus de la F. R. C. ne protège pas contre celui de la rickettsiose canine.

Trois cobayes femelles sont inoculés avec le virus de la Rickettsiose canine et font une belle maladie fébrile. Ils sont réinoculés 2 mois plus tard avec le virus de la F. R. C. Ils réagissent tous trois par une hypothermie marquée les 10e, 18e et 18e jours. Donc le virus de la Rickettsiose canine ne protège pas contre celui de la F. R. C.

CONCLUSION : Pas d'immunité croisée entre la F. R. C. et la Rickettsiose canine.

Essai d'identification du virus.

Le faible pouvoir pathogène du virus pour les animaux courants de laboratoire ne nous a pas permis d'obtenir la culture sur poumon de souris et d'avoir ainsi la suspension spécifique dont l'identification serait relativement aisée.

Les caractères cliniques, antigéniques et expérimentaux différencient indiscutablement le virus de la F. R. C. des typhus historique et murin.

La différenciation est plus délicate avec les fièvres exanthématiques transmises par les tiques, du groupe africain et méditerranéen.

La *Tick-Bite Fever* d'Afrique du Sud et de Mozambique revêt une physionomie bien particulière. C'est une maladie contractée à la campagne dans les régions de pâturages et qui est transmise par la piqûre des larves des tiques *Amblyoma hebræum* et *Boophilus decoloratus*, et, accessoirement par *Rhipicephalus appendiculatus*. Il y a un chancre d'inoculation et une réaction ganglionnaire satellite locale importante. Le WEIL-FELIX est positif à des taux faibles pour les 4 souches, avec prédominance pour OXK. La maladie expérimentale du cobaye se raduit par une maladie fébrile, sans orchi-vaginalite, facilement transmissible en série et la virulence est exaltée par passages successifs. Le virus de la F. R. C. semble bien différent mais nous regrettons que M. le professeur PIJPER n'ait pu nous envoyer une souche de ce virus.

Le *Typhus tropical du Kenya* est une fièvre exanthématique bénigne

avec chancre d'inoculation. La maladie est transmise à l'homme par la tique du chien, *R. sanguineus*. Chez le cobaye, la maladie expérimentale est facilement obtenue par inoculation de sang de malade ou de broyat de tique. Elle est caractérisée par une réaction fébrile avec orchi-vaginalite. Cet ensemble de caractères semble identifier le typhus du Kenya à la Fievre Boutonneuse.

La *Fievre Boutonneuse*, du moins la maladie classique, nous paraît être différente de la F. R. C. au point de vue clinique, sérologique et expérimental.

Enfin le virus de la F. R. C. est-il bien différent de celui de la *rickettsiose canine?* En l'état actuel de l'expérimentation il semble bien que oui, malgré les résultats de neutralisation légère pour le virus de la rickettsiose canine obtenus avec le test de séro-protection cutanée. En plus du comportement expérimental des deux virus, il nous semble prématuré de passer outre aux faits suivants . les sérums de F. R. C. agglutinent les *Proteus* OXL et les rickettsies historiques et n'agglutinent pas les rickettsies canines ; les sérums de rickettsiose canine n'agglutinent pas les *Proteus* et agglutinent fortement les rickettsies murines.

Conclusions

La Fièvre Rouge Congolaise est une fièvre exanthématique bénigne caractérisée :

Au point de vue clinique : par de la fièvre, des adénopathies, une éruption à caractères variables et un chancre d'inoculation.

Au point de vue laboratoire : par une hyperleucocytose avec mononucléose, par un Weil-Felix faiblement positif pour OX_{19} et OXK et surtout OXL, jamais pour OX_2, par une agglutination faible mais régulière des rickettsies du typhus historique.

Au point de vue épidémiologique : par sa transmission par la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus*. Le chien, réservoir de virus, faisant une maladie inapparente.

Au point de vue expérimental : par le faible pouvoir pathogène du virus pour les animaux de laboratoire. Pouvoir pathogène cependant suffisant pour la mise en évidence de rickettsias chez le cobaye et pour la transmission expérimentale de la maladie à l'homme à partir du cobaye.

L'étude expérimentale et antigénique de ce virus semble lui conférer des caractères de spécificité que nous n'osons encore affirmer avec certitude faute d'avoir obtenu l'émulsion de rickettsias spécifiques.

Institut Pasteur de Brazzaville.

A PROPOS DES TÉNIAS DU GENRE *INERMICAPSIFER* RÉCEMMENT DÉCOUVERTS CHEZ L'HOMME

Par CH. JOYEUX et J. G. BAER (*)

La découverte de deux espèces distinctes du genre *Inermicapsifer* Janicki, 1910, chez l'Homme : en Afrique orientale (BAYLIS, 1949) et à Cuba (BAER, KOURI, SOTOLONGO, 1949) mérite d'attirer l'attention des médecins exerçant aux pays chauds. Les espèces de ce genre ne sont pas toujours faciles à distinguer les unes des autres. De plus, si le scolex ou les anneaux gravides font défaut, la détermination peut devenir malaisée. Nous ne croyons donc pas inutile de présenter une courte revue de ce groupe de ténias.

La plus récente révision des espèces appartenant au genre *Inermicapsifer*, basée sur des matériaux originaux, est due à l'un de nous (BAER, 1925), qui s'est efforcé de montrer la grande variabilité morphologique des diverses espèces. Il en est résulté une réduction notable de leur nombre, beaucoup d'entre elles étant tombées en synonymie.

Jusqu'en 1939, le genre *Inermicapsifer* n'avait été observé que chez les Hyracoïdes et les Rongeurs du continent africain. Cependant, au cours de cette même année, KOURI et RAPPAPORT présentèrent, lors du troisième Congrès International de Microbiologie tenu à New-York, neuf cas d'une helminthiase humaine, attribuée par ces auteurs à un nouveau ténia, désigné sous le nom de *Raillietina cubensis* Kouri, 1938. L'un de nous (BAER) ayant eu l'occasion d'examiner ces vers, reconnut que le scolex était inerme et qu'ils devaient être placés dans le genre *Inermicapsifer* (pour l'histoire complète de ce cestode, voir BAER, KOURI et SOTOLONGO, 1949).

Nous avons été les premiers à faire, dans le présent *Bulletin*, une mise au point des cestodes rares de l'Homme (JOYEUX et BAER, 1929). Nous avons conclu que la complexité du cycle évolutif des cestodes exigeant presque toujours le passage par plusieurs hôtes, d'où pertes énormes d'œufs, larves, etc., au cours du développement, il est improbable qu'un ténia s'observant rarement chez l'Homme ne soit hébergé que par lui. Il faut que dans la nature interviennent d'autres hôtes le présentant fréquemment et assurant ainsi sa perpétuité. Ces hôtes normaux sont généralement des Mammifères. C'est ainsi que plusieurs espèces du genre *Raillietina* Fuhrmann, 1920, se voient chez les Rongeurs des pays chauds et même chez les

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Singes du Nouveau Monde ; quelques-unes ont été signalées occasionnellement dans l'intestin humain (JOYEUX et BAER, 1949).

Lorsqu'on ne dispose que d'un matériel insuffisant, il est difficile de savoir si l'on a affaire à un ver rentrant dans le genre *Raillietina* ou dans le genre *Inermicapsifer*. L'un de nous (BAER, 1947) a déjà attiré l'attention sur les conséquences qui pourraient en résulter du point de vue de la systématique du groupe. Les conclusions récentes de BAYLIS (1949) confirment cette façon de voir.

En effet, les segments adultes d'*Inermicapsifer* et de *Raillietina* présentent une disposition très analogue des organes génitaux et de l'utérus. Cependant, le genre *Inermicapsifer* montre fréquemment un réseau vasculaire qui relie les vaisseaux excréteurs ventraux ; ce réseau ne s'observe pas dans le genre *Raillietina*, il peut toutefois exister plusieurs vaisseaux longitudinaux.

Les anneaux gravides sont également très semblables, au moins dans les deux sous-genres de *Raillietina* (*Raillietina* et *Skrjabinia*) dont les capsules contiennent plusieurs œufs. Cette disposition est absolument analogue à celle des *Inermicapsifer*. Dans tous ces cas, l'utérus se résout en capsules ovifères, dont les parois sont formées par du parenchyme modifié. Le nombre d'œufs contenus dans chaque capsule varie dans de faibles proportions.

En revanche, les scolex de *Raillietina* et d'*Inermicapsifer* sont nettement différents et permettent une distinction facile. *Raillietina* possède un rostre musculeux armé d'une double couronne de nombreux petits crochets caractéristiques, en forme de marteau suivant la comparaison classique. Souvent ces deux couronnes sont difficiles à distinguer l'une de l'autre et semblent n'en former qu'une seule. Au contraire, *Inermicapsifer*, comme tous les Anoplocéphalidés, ne présente jamais la moindre trace de rostre, donc naturellement ne porte pas de crochets. Remarquons, du point de vue pratique, que les rostres de *Raillietina*, parfois altérés par la putréfaction, peuvent avoir perdu une plus ou moins grande partie de leurs crochets. En examinant avec attention, on finira presque toujours par en découvrir quelques-uns.

Actuellement le genre *Inermicapsifer* appartient à la famille des *Anoplocephalidæ*, le genre *Raillietina* à celle des *Davaineidæ*. Or, nous venons de voir qu'ils ne diffèrent entre eux que par l'absence ou la présence d'un rostre armé de crochets. Cette particularité suffit-elle pour les maintenir aussi éloignés l'un de l'autre ? BAYLIS (1949) et l'un de nous (BAER, 1947) ont entrevu la possibilité de grouper *Inermicapsifer* et *Raillietina* dans la même famille ; toutefois ils ont hésité, en raison du bouleversement qui en résulterait dans la systématique, et qui semble prématuré dans l'état actuel de nos connaissances.

Il est intéressant de remarquer la similitude des hôtes de ces deux genres. Les *Raillietina* de Mammifères (rappelons que ce genre se voit surtout chez les Oiseaux) sont hébergées presque exclusivement par des Rongeurs, beaucoup plus rarement par des Primates. Ces deux groupes d'hôtes peuvent aussi présenter des *Inermicapsifer*.

Si l'on admet un lien de parenté entre *Raillietina* et *Inermicapsifer*, il semblerait plus logique de considérer la forme avec rostre armé de crochets comme représentant le type ancestral, la perte de ces organes étant plus plausible que leur subite apparition. L'ontogénie semble confirmer cette hypothèse, on possède des observations s'y rapportant. Par exemple, *Hymenolepis erinacei* (Gm.) ténia du Hérisson assez fréquent en certaines régions (notamment les environs de Paris) présente une forme larvaire dans les villosités intestinales de cet animal, le rostre est armé de crochets. Ceux-ci se détachent et tombent dès que le ver se développe dans la lumière intestinale, l'adulte est donc inerme (Joyeux, 1927). Chez *Tænia saginata* (Goeze), on observe, au sommet du scolex, une sorte de masse musculaire, parfois confondue avec une ventouse, qui remplace le rostre armé de crochets si caractéristique des autres espèces de ce genre. Enfin, chez *Catenotænia pusilla* (Goeze) des Rongeurs, la forme larvaire hébergée par l'acarien *Glyciphagus (Oudemansium) domesticus* (de Geer), possède une unique et volumineuse ventouse terminale, qui se résorbera dans la suite, à mesure que les vraies ventouses se développeront (Joyeux et Baer, 1945).

Nous ne possédons malheureusement aucune indication sur le cycle évolutif des *Inermicapsifer*. Tout au plus savons-nous que les quelques espèces d'Anoplocéphalidés dont le développement est connu ont généralement besoin d'un Acarien comme hôte intermédiaire. C'est un Insecte qui joue ce rôle pour les *Raillietina*. Baylis (1949) s'est demandé si ce caractère serait suffisant pour réunir ou séparer ces deux familles. Nous estimons que nos connaissances sur l'évolution de ces formes sont encore trop fragmentaires pour permettre de modifier l'arrangement systématique de ces vastes familles.

C'est d'ailleurs pour la même raison que nous ne pouvons accepter la proposition faite par R. Lopez Neyra (1943) de créer une sous-famille *Inermicapsiferinæ*, basée sur le seul caractère de la structure des capsules ovifères et dont la valeur systématique, à la lumière des remarques ci-dessus, n'est pas prouvée.

Par conséquent, jusqu'à nouvel avis, nous maintenons le genre *Inermicapsifer* dans les *Anoplocephalidæ* et *Raillietina* dans les *Davaineidæ*.

Le genre *Inermicapsifer* renferme actuellement quatorze espè-

ces (*), dont neuf se rencontrent exclusivement chez les Hyracoïdes, trois chez les Rongeurs, une à la fois chez les Rongeurs et chez l'Homme, une enfin signalée exclusivement chez l'Homme jusqu'à présent. Nous en donnons ci-dessous une clé de diagnose (**).

Si l'on examine la répartition géographique des *Inermicapsifer*, on remarque que toutes les espèces se rencontrent sur le continent africain, à l'exception de celle connue seulement chez l'Homme : *I. cubensis*, dont on avait signalé plus de 100 cas en 1948 ; elle ne saurait donc être considérée comme un parasite exceptionnel. Sa présence à Cuba, probablement aussi à Porto-Rico et au Venezuela, serait due à une importation par des Rongeurs d'origine africaine ou peut-être même par des indigènes de ce continent. Cette dernière éventualité paraîtrait plus vraisemblable, du fait que les Rongeurs des îles antillaises et de l'Amérique centrale n'ont que de lointaines affinités avec ceux de l'Afrique et que, jusqu'à présent, aucun Rongeur américain n'a été trouvé porteur de ce cestode. Il est curieux de constater que la majorité des cas humains ont été observés chez des sujets de race blanche et non de race noire.

Quant à *I. arvicanthidis* (Kofend), provenant d'un enfant de Nairobi, c'est un ténia très commun des Rongeurs dans toute l'Afrique tropicale. Il est peut-être en voie de s'adapter à l'Homme dans le continent noir.

La présence inattendue chez l'Homme de cestodes appartenant au genre *Inermicapsifer* oblige le médecin des régions tropicales à se familiariser avec ce groupe ; c'est pourquoi nous avons jugé utile d'en donner un rapide aperçu.

*Cle de détermination des espèces d'*Inermicapsifer.

1	Testicules dans la moitié aporale du segment.	*I. aberratus* Baer
	Testicules dans les deux moitiés du segment	2
2	Testicules formant deux groupes distincts de chaque côté de l'ovaire	3
	Testicules répartis également en arrière de l'ovaire . .	4
3	Atrium génital dans le tiers postérieur du segment ; parasites d'*Hyrax*	*I. settii* Janicki
	Atrium génital au milieu du segment ; parasites de Léporidés	*I. leporis* Ortlepp
4	Pores sexuels en avant du milieu ou au milieu du bord latéral du segment	5
	Pores sexuels situés en arrière du milieu du bord latéral du segment	9

(*) *Inermicapsifer otidis* Meggitt, 1927, doit rentrer dans le genre *Multicapsiferina* Fuhrmann, 1921, puisque les capsules ovifères ne renferment qu'un seul œuf chacune.

(**) Il est très probable que le ver décrit par Ortlepp (1937) sous le nom d'*Anoplocephala (S. L.) genettæ* n. sp., récolté chez une Genette africaine, est en réalité *Inermicapsifer arvicanthidis*, provenant d'un Rongeur dévoré par ce Carnivore.

5 Vers atteignant et dépassant même 180 mm. 6
Vers n'atteignant pas plus de 40 mm. 8

6 90-130 testicules ; longueur de la poche du cirre 140-160 µ . . . . *I. guineensis* Graham
28-55 testicules ; longueur de la poche du cirre 90-150 µ 7

7 30-35 testicules ; longueur de la poche du cirre 140-150 µ ; capsules ovifères avec 12-15 œufs . . *I. arvicanthidis* Kofend
28-32 testicules ; longueur de la poche du cirre 90-126 µ ; capsules ovifères avec 4-7 œufs . . . . *I. cubensis* Kouri

8 20-36 testicules. . . . . *I. aoospasmation* Bischoff
50-80 testicules . . . . *I. interpositus* Janicki

9 Moins de 60 testicules par segment 10
Plus de 60 testicules par segment. 12

10 27-30 testicules ; longueur de la poche du cirre 250 µ . . . . *I. norhalli* Baer
40-50 testicules ; longueur de la poche du cirre 120-200 µ 11

11 Testicules disposés en deux groupes réunis par une rangée en arrière de l'ovaire. . . . . . *I. lopas* Bischoff
Testicules disposés sur toute la face dorsale du segment. . . . . *I. prionodes* Bischoff

12 120-200 testicules sur toute la largeur du segment ainsi qu'en avant de l'ovaire 13
90-140 testicules sur toute la largeur du segment avec une rangée en arrière de l'ovaire. . . *I. hyracis* Rudolphi

13 120-180 testicules ; longueur de la poche du cirre 270 µ. . . . . *I pagenstecheri* Setti
180-200 testicules ; longueur de la poche du cirre 330 370 µ . . . . *I. tanganyikæ* Baer

Bibliographie

Baer (J. G.), 1925. — Contributions to the helminth fauna of South Africa. *11th et 12th Rep. Dir. Vet. Ed. Res. Pretoria*, p. 61-136, 43 fig.

— 1947. — Les helminthes parasites des Vertébrés. Relations phylogéniques entre leur évolution et celle de leurs hôtes. Conséquences biologiques et médicales. *Ann. Sc. Franche-Comté*, 2e année, p. 99-113.

Baer (J. G.), Kouri (P.) et Sotolongo (F.), 1949. — Anatomie, position systématique et épidémiologie d'*Inermicapsifer cubensis* (Kouri, 1938, Kouri, 1940), cestode parasite de l'homme à Cuba. *Acta Tropica*, 6, p. 120-130, 14 fig.

Baylis (H.), 1949. — A new human cestode infection in Kenya. *Inermicapsifer arvicanthidis*, a parasite of rats. *Tr. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 42, p. 531-542, 5 fig.

Joyeux (Ch.), 1927. — Recherches sur le cycle évolutif d'*Hymenolepis erinacei* (Gmelin, 1789). *Ann. Parasit.*, 5, p. 20-26.

Joyeux (Ch.) et Baer (J. G.), 1929. — Les cestodes rares de l'Homme. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 22, p. 114-136.

— 1945. — Morphologie, évolution et position systématique de *Catenotænia pusilla* (Goeze, 1782), cestode parasite de Rongeurs. *Rev. suisse Zool.*, 52, p. 13-51, 29 fig.
— 1949. — L'hôte normal de *Raillietina (R.) demerariensis* (Daniels, 1895) en Guyane hollandaise. *Acta Tropica*, 6, p. 141-144.
LOPEZ-NEYRA (C. R.), 1943. — Reflexiones sobre la importancia de la evolución uterina en la sistemática de los ciclofilididos. *Rev. Iberica Parasit.*, 3, p. 30-54, 2 pl.
ORTLEPP (J.), 1937. — South African Helminths. Part. I. *Onderstepoort Jnl. Vet. Sc. An. Ind.*, 9, p. 311-336, 21 fig.

(Institut de Zoologie de l'Université de Neuchâtel, Suisse).

Discussion.

R. Ph. DOLLFUS, à propos de la note de CH. JOYEUX et J.-G. BAER sur *Inermicapsifer* présente quelques remarques : « Il est maintenant devenu nécessaire en helminthologie humaine de savoir reconnaître qu'un cestode appartient au genre *Inermicapsifer*. CH. JOYEUX et J.-G. BAER admettent qu'il est parfois très difficile de distinguer les strobiles de certains *Inermicapsifer* de ceux de *Raillietina*. Si l'on a un scolex en parfait état sans crochets rostraux, à ventouses ne portant aucun crochet, il ne peut évidemment pas s'agir d'un *Raillietina*, mais si le scolex manque ou est en mauvais état, il peut y avoir doute. Dans les *Annales de Parasitologie*, XVII, p. 550 (mars 1940), j'ai laissé dans le genre *Raillietina*, où il avait été placé par P. KOURI et J. M. DOVAL en 1938 et par P. KOURI en 1939, le cestode décrit par ces auteurs comme possédant des « ventosas armados de muy pequeñas espinas », caractère éliminant le genre *Inermicapsifer*. Or il se trouve qu'en réalité ces petites épines n'existeraient pas ; j'ai eu le tort de me fier à la description où elles étaient indiquées comme présentes. L'attribution au genre *Raillietina* me semblait d'autant plus justifiée que l'ovaire était situé au milieu de la largeur du proglottis, caractère qui éliminait aussi le genre *Inermicapsifer* en s'appuyant sur la diagnose du genre donnée par J.-G. BAER (1947), où l'ovaire est dit, non pas situé au milieu, mais « dans la moitié porale du segment ».

Aujourd'hui, J.-G. BAER ne voit aucune raison pour exclure du genre *Inermicapsifer* des espèces à ovaire médian et il rectifie sa diagnose de 1947.

Actuellement, la diagnose de ce genre étant modifiée et si l'absence de crochets aux ventouses est définitivement établie, il n'y a

plus de raisons pour refuser d'admettre le cestode de KOURI dans *Inermicapsifer*, ce qui fait tomber *Raillietina Kouridovali* R. Ph. Dollfus, 1940 (*) en synonimie d'*Inermicapsifer cubensis* (J. Kouri, 1939), J. Kouri, 1940.

SIMULIES DE MADAGASCAR (II)

Par P. GRENIER et J DOUCET (**)

Poursuivant l'étude des Simuliidæ de Madagascar, nous faisons connaître, dans le présent travail, une forme dont les caractères nous paraissent légitimer la création d'une espèce nouvelle : *S. pauliani* n. sp., très apparentée au *S. unicornutum* africain. Nous signalons, pour la première fois, la présence d'un autre *Simulium* de la région éthiopienne : *S. impukane* de Meillon, dont nons décrivons la larve, cette capture portant à trois le nombre des espèces africaines présentes dans la Grande Ile : *S. buckleyi* de M., *S. ruficorne* Macq., *S. impukane* (***). Nous faisons connaître la larve de *S. buckleyi*. Enfin, nous complétons la description de l'imago ♀ de *S. imerinæ* Roubaud dont on ne possédait jusqu'ici que trois exemplaires et que nous avons pu retrouver à différentes reprises. Nous mentionnons aussi de nouveaux points de capture de *S. neireti* Roub., espèce particulièrement agressive pour l'homme et le bétail.

Toutes les captures mentionnées ici ont été effectuées par les chercheurs de l'Institut Scientifique de Madagascar.

S. pauliani n. sp.

♀. — Deux exemplaires obtenus par dissection, à partir des nymphes. *Tête. Antenne* de 11 segments; *Palpe maxillaire* : le troisième article allongé porte un petit organe sensoriel situé vers le milieu du segment (fig. 1 B); *Mandibule* armée de denticulations apicales à la fois du côté interne et externe (fig. 1 A). *Armature bucco-pharyngée* dépourvue de denticulations entre les cornua. *Thorax. Aile* : *Rs* non bifurqué; *radius* pileux sur toute sa longueur; Cu_2 avec une double courbure nette. *Patte I* : le premier article du tarse est peu dilaté et aussi long que la

(*) Lorsque, en 1939, j'ai rédigé le travail où j'ai proposé le nom spécifique *Kouridovali*, je n'avais évidemment pas pu avoir connaissance de la publication où KOURI avait déjà proposé pour le même cestode le nom spécifique *cubensis*. Cette publication (VIIe Congrès de l'Association Médicale Panaméricaine, 1938) n'a été distribuée, je crois, qu'en 1939, et n'est parvenue à Paris que beaucoup plus tard.

(**) Séance du 9 novembre 1949.

(***) GRENIER et DOUCET (1949).

moitié du tibia correspondant *Patte III* pedisulcus bien marqué, calcipala présent. Griffes tarsales pourvues d'un grand talon basal *Terminalia* (fig 1 C et D) comparables à ceux de *S unicornutum*, sur le huitième sternite une aire médiane trapézoïdale Gonapophyses antérieures arrondies à l'apex, de longueur moyenne et recouvertes de très petites soies uniformément réparties, paraproctes et cerques petits

♂ — *Pattes* tous les tarses noirs, sauf le premier article de la patte postérieure qui est noir seulement sur son tiers apical, tibias bruns, rembrunis à la base et à l'apex, fémurs antérieur et moyen bruns, plus foncés à l'apex, le fémur postérieur est clair avec le 1/3 distal noir

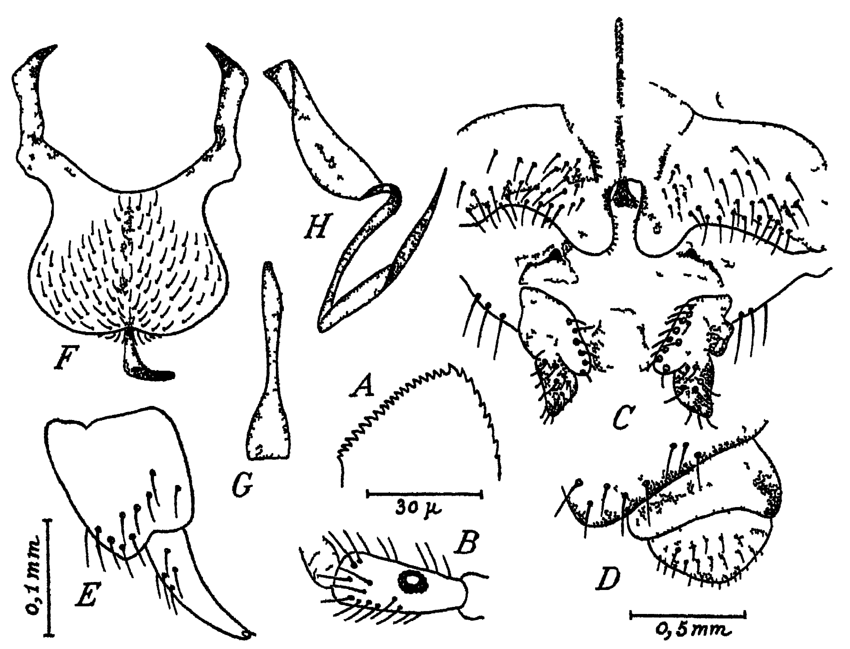


Fig 1 — *S pauliani* A) extrémité de la mandibule de la ♀ B) troisième article du palpe maxillaire (♀), C) terminalia ♀, vus ventralement, D) Paraprocte et cerque, vus latéralement, E) coxite et clasper (♂), F) pièce intercoxale, G) processus médian, H) plaque paramérale et crochet (C, D, F, G, H au même grossissement)

Terminalia (fig 1 E à H) du même type que chez *S unicornutum*, coxite aussi long que le clasper, celui-ci long et étroit s'amincit progressivement jusqu'à l'extrémité qui est armée d'une seule dent, pièce intercoxale large en vue ventrale et recouverte de soies sur toute sa face ventrale, processus médian long et étroit, s'élargissant en spatule à son extrémité distale qui se recourbe, plaque paramérale armée d'un seul grand crochet

NYMPHE — Longueur 2 à 2,8 mm Appareil respiratoire (fig 2 A et B) très caractéristique, translucide, constitué d'une partie ventrale ovoïde

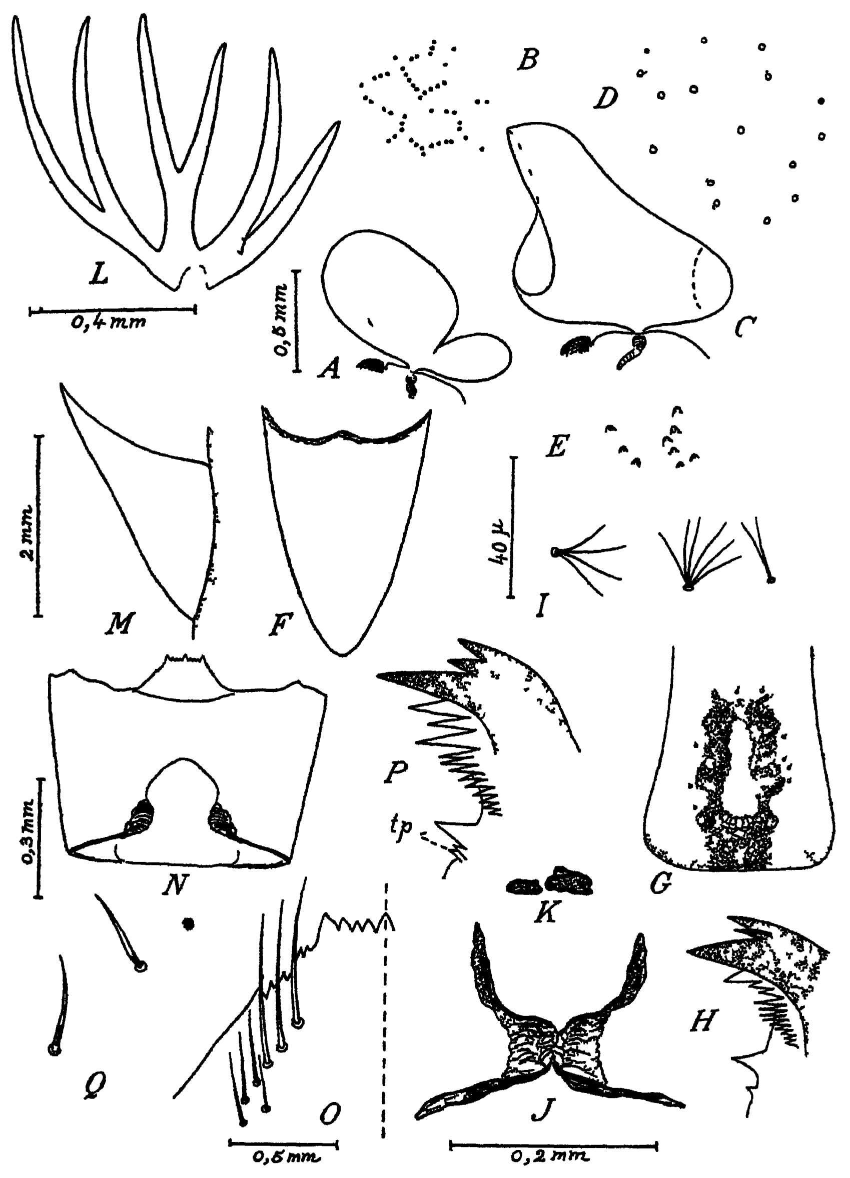


Fig 2 — *S paulıani* (A à K) A) appareil respiratoire de la nymphe, B) ornementation de la paroi de l organe respiratoire, C) *S paulıani* variete (?), appareil respiratoire nymphal avec D) l ornementation de la paroi, E) ornementation du tegument thoracique de la nymphe, F) cocon, G a K larve G) fronto-clypeus, H) mandibule, I) soies tegumentaires abdominales, J) sclerite posterieur, K) sclerite latéral accessoire
Simulium sp. M_6 (L a Q) L) appareil respiratoire de la nymphe, M) cocon, N) capsule cephalique de la larve en vue ventrale, O) submentum, P) mandibule, Q) epines tegumentaires de l abdomen (A et B au même grossissement, B, D, E, H, I, P, Q de même, A et C de même, J et K de même)

nettement plus grande que la partie dorsale; la paroi est ornée d'un réseau polygonal, assez peu apparent.

Tête et thorax : trichomes simples et tubercules discoïdes plutôt coniques (fig. 2 E). *Abdomen* : le segment terminal porte une paire de petits crochets de part et d'autre de la ligne médiane; *dorsalement* : une rangée de 4 crochets équidistants sur le troisième et le quatrième segments; sur le cinquième segment une soie, sur le sixième segment une rangée de trois spicules rapprochées et dirigées vers le bas; sur les septième, huitième et neuvième segments une rangée de nombreux spicules rapprochés; *ventralement* : sur le cinquième segment deux crochets bifides, sur le sixième et septième un crochet bifide à l'intérieur, un crochet simple à l'extérieur. *Cocon* (fig. 2 F) : brun clair, en poche simple, tissage renforcé à l'ouverture munie dorsalement d'une ébauche de processus médian.

Variété (?). Avec les nymphes répondant à cette description, ont été trouvés trois exemplaires dont l'appareil respiratoire (fig. 2 C) est nettement plus grand et de forme différente. L'aspect est celui d'un cornet ouvert aux deux extrémités. Nous ne pouvons assurer en toute certitude que ces ouvertures sont normales et ne résultent pas de lésions (*). La paroi dorsale de l'organe est un peu différente de ce qu'elle est chez *S. pauliani*, ici, en effet, les mailles du réseau polygonal sont plus grandes, plus apparentes et chacun des sommets des polygones est marqué par une granulation plus grosse (fig. 2 D). Les génitalia d'un mâle extraits d'une de ces nymphes ne nous ont pas semblé présenter de différences avec ceux de la forme type.

LARVE — Longueur : 5 mm. *Tête* : brun clair, pas de taches pigmentaires sur les plaques épicraniales ; le plus souvent, sur le fronto-clypéus, une ornementation très noire, entourant une aire centrale claire (fig. 2 G), chez certains individus cette zone claire est à peu près inexistante ; de petites épines, surtout sur la partie pigmentée. Échancrure ventrale comme chez *S. unicornutum* (**) ; antenne claire, plus longue que la hampe prémandibulaire, le dernier segment long comme la moitié du reste de l'antenne; submentum comme chez *S. unicornutum* ; mandibule (fig. 2 H). Prémandibule portant 42 à 45 longues baguettes grêles assez peu chitinisées *Abdomen* : couleur générale gris verdâtre, les segments terminaux portent de petites soies branchues peu apparentes (fig. 2 I), comparables à celles de *S. tentaculum* Gibbins (1936, *b*) ; une paire de papilles ventrales moyennement développées; branchies anales rétractées chez tous les exemplaires examinés ; sclérite postérieur : une petite sclérification latérale accessoire (fig. 2 K) comme chez *S. unicornutum*.

Cette espèce, très apparentée à *Simulium unicornutum* d'Afrique, s'en distingue cependant par certains caractères dont nous retiendrons les suivants :

(*) Un appareil respiratoire un peu comparable, ouvert aux deux extrémités, a été décrit par GIBBINS (1936, *b*) chez *S. rotundum*.
(**) GRENIER et RAGEAU (1949).

S. pauliani n. sp.	*S. unicornutum* Pom.
♂) Soies recouvrant toute la paroi ventrale de la pièce intercoxale.	Soies limitées à la région médiane de cette pièce.
Processus médian spatulé.	Processus médian en baguette.
Nymphe : Appareil respiratoire globuleux.	Appareil respiratoire allongé.
Tubercules discoïdes tégumentaires très nets.	Tubercules discoïdes peu visibles.
Larve : Sur l'abdomen, des soies branchues, petites et peu visibles.	Ecailles abdominales spatulées, très apparentes.

Ces caractères différentiels nous permettent, semble-t-il, de considérer la forme décrite ici, comme une espèce nouvelle, pour laquelle nous proposons le nom de *S. pauliani*, en hommage à R. Paulian qui l'a recueillie.

Provenance. — *Ambatoloana* (alt. 1.500 m.) dans un courant rapide, sur les hampes florales d'*Aponogeton fenestralis* : 13 nymphes et 4 dépouilles nymphales de la forme type; 3 nymphes de la « variété » (?); 4 larves (août 1949, R. Paulian).

Simulium sp. M_6.

Nymphe. — Longueur : 2,8 mm. *Appareil respiratoire* : constitué de six filaments courts, disposés en trois paires (fig. 2 L). Paroi ornée de fines granulations uniformément réparties. *Tête et thorax* : tubercules tégumentaires discoïdes absents, trichomes simples. *Cocon* (fig. 2 M) : tissage peu serré, en poche simple avec très long processus médian du côté dorsal et laissant à découvert, latéralement, le thorax de la nymphe.

Larve. — Longueur : 6 mm. Couleur générale grisâtre. *Tête* : claire avec, sur le fronto-clypéus, une ornementation peu marquée (taches *a* et *d* présentes ; *b* et *c* confluentes, de même que *e* et *f*) et, latéralement un « sourcil » à peine indiqué au-dessus des taches oculaires. Echancrure ventrale de la capsule céphalique arrondie vers l'avant et large (fig. 2 N). Antenne longue, de 4 (ou 5 ?) segments, le dernier mesurant 1/5 de la longueur totale de l'antenne. *Mandibule* : le processus *tp* comporte une grande dent antérieure suivie de deux petites, accolées à la base de la précédente (fig. 2 P). Palpes clairs. *Submentum* (fig. 2 O). *Abdomen* : les segments terminaux sont recouverts, jusqu'au sclérite postérieur, d'épines puissantes bien visibles (fig. 2 Q). Papilles ventrales à peine marquées, visibles seulement en vue ventrale. Branchies rectales : la digitation médiane impaire ne porte aucune digitation secondaire, alors que chacune des deux latérales porte deux digitations secondaires.

Cette forme ne nous paraît correspondre à aucune des formes signalées d'Afrique. Elle se différencie de la forme à six filaments, précédemment signalée sous la désignation M_1 (Grenier et Doucet, 1949), par l'aspect différent de l'appareil respiratoire et l'absence d'épines sur le tégument thoracique de la nymphe. Ne possédant pas les imagos correspondant à

ces deux nymphes, nous nous contenterons de mentionner leur existence, sous des dénominations provisoires, car la nymphe de *S. imerinæ* n'est pas encore connue.

Provenance. — *Ambodivoahangy* (alt. 150 à 200 m.), dans un torrent, 1 nymphe et 4 larves (12/2/1949, P. Cachan). En compagnie des larves et nymphes de *S. neireti* et des nymphes d'un *Simulium* sp. à 10 filaments.

S. impukane de Meillon, 1936 (*S. violaceum* Pomeroy).

Cette espèce, dont le mâle, la femelle et la nymphe sont connus, a été signalée du Congo Belge, de l'Uganda, du Nigeria et du Nyassaland (cf. Gibbins, 1936, 1937 et 1938), du Mozambique (de Meillon, 1943).

Nous avons découvert, dans une récolte provenant de Sahamaloto, des larves au dernier stade et des nymphes dont l'appareil respiratoire correspond exactement à la description donnée par les auteurs. D'autre part, des imagos femelles, dont les caractères anatomiques correspondent exactement à ceux des imagos extraits des nymphes, ont été capturés au vol, nous donnerons ici leurs caractères de coloration, car la seule diagnose donnée (Gibbins, 1936, *a*) est très succincte (*).

Larve. — Longueur : 7 mm. Couleur générale claire. *Tête* (fig. 3 H) : brun très clair ; sur le fronto-clypéus une ornementation à peine indiquée ; plaque épicraniale brun clair uniformément, avec une aire claire autour de l'œil ; échancrure ventrale arrondie en avant, s'étendant jusqu'à la moitié de la distance séparant la base du submentum de la bordure occipitale et flanquée d'apodèmes puissants (fig. 3 G). Submentum à denticulations antérieures et latérales puissantes (fig. 3 J). Mandibules : processus *tp* constitué de deux dents, l'antérieure très puissante (fig. 3 K). Antenne claire, le dernier segment très long, un peu plus long que la moitié de l'antenne (fig. 3 I). Prémandibules : 41 à 44 soies longues et grêles. *Abdomen* : à l'extrémité une paire de papilles ventrales côniques, bien développées ; branchies rectales rétractées sur les exemplaires examinés ; sur les segments terminaux, des épines tégumentaires branchues (fig. 3 L) comme chez *S. pauliani*, très nettement visibles. Sclérite postérieur à branches antérieures à peu près aussi longues que les postérieures. Ecailles péri-anales présentes et nombreuses.

Imago ♀. — Les caractères morphologiques indiqués sont ceux d'une femelle extraite d'une nymphe mûre. Les caractères de coloration sont

(*) ♀ « longueur dans l'alcool : 2 mm., aile 1 mm. 7. Spermathèque (fig. 7 *c*) irrégulièrement ovale et fortement chitinisée, canal non chitinisé, terminalia comme chez *S. adersi* Gibbins 1934 ».

ceux d'imagos capturés au vol et dont les caractères morphologiques correspondaient à ceux de l'imago obtenu *ex-nympha*.

♀ *ex-nympha : Tête :* Antenne de 11 segments; le troisième article du palpe maxillaire est gros et ovoïde et de couleur très foncée avec une tache sensorielle très étendue ; mandibule denticulée sur un seul côté (17 dents environ); armature bucco-pharyngée sans denticulation entre les cornua. *Pattes* : griffes tarsales avec un grand talon basal. *Terminalia :* comme chez *S. adersi :* une plaque médiane sur le huitième segment; gonapophyses antérieures arrondies à l'extrémité et recourbées vers l'intérieur ; furca puissante ; paraproctes peu développés ; cerques arrondis.

Imagos ♀ (capturés au vol). Tous les caractères morphologiques correspondent exactement à ceux indiqués plus haut.

Tête : face et front gris bleuâtre ; antenne brunâtre. *Thorax :* dorsalement et latéralement le scutum est noirâtre, sans éclat et recouvert d'une courte pilosité jaune, uniformément répartie pleures grisâtres ; Patte I : fémur et tibia brun clair, tarse entièrement noir, le 1er article peu dilaté ; Patte II : fémur et tibia d'un brun un peu plus foncé que sur la patte I, tarse noir entièrement ; Patte III : fémur et tibia comme sur la patte moyenne, tarse noir sauf le premier article dont les 2/3 basaux sont jaune clair et le 1/3 distal noir. Le métatarse, non dilaté, a la même forme que chez le mâle (cf. de Meillon, 1936). Pédisulcus marqué ; Calcipala présent. Sur toutes les pattes une pilosité jaunâtre, plutôt rare. *Abdomen :* brun noirâtre avec une courte pilosité jaune latéralement. *Aile : Rs* non bifurqué ; radius pileux sur toute sa longueur ; Cu_2 avec une double courbure nette.

Provenance. — *Sahamaloto* (alt. 1.800 m.), ruisseau dans une clairière, larves et nymphes dans un courant lent : 0,40 m.-sec. (9/I/1949, P. Cachan); *Ambatoloana* (alt. 1.500 m.), larves en compagnie de *S. pauliani* n. sp. (R. Paulian, VIII/1949); *Ambatomanga* (alt. 1 400 m.), 2 ♀♀ (R. Paulian, 19/VI/1949); *Arivonimamo* (alt. 1.000 à 1.500 m.), 9 ♀♀ (11/X/1948).

S. buckleyi de Meillon, 1944.

Les nymphes de cette espèce, décrites de l'Est africain, ont été précédemment signalées du lac de Tsimbazaza (Grenier et Doucet 1949). Nous faisons connaître aujourd'hui la larve, non décrite jusqu'à ce jour.

Larve. — Longueur 5,5 à 6 mm. *Tête* : claire avec ornementation constituée de taches noires bien individualisées (fig. 3 B) ; plaques épicraniales avec une aire brunâtre entourant un espace clair contenant deux grosses taches oculaires ; échancrure ventrale très petite dont la limite antérieure ne dépasse pas les apodèmes, ceux-ci très développés et disposés transversalement (fig. 3 A). Antenne claire et longue, de trois segments sensiblement égaux, le troisième, un peu plus pigmenté que les autres et de longueur égale au premier, dépasse de toute sa longueur la hampe prémandibulaire ; le second un peu plus long que

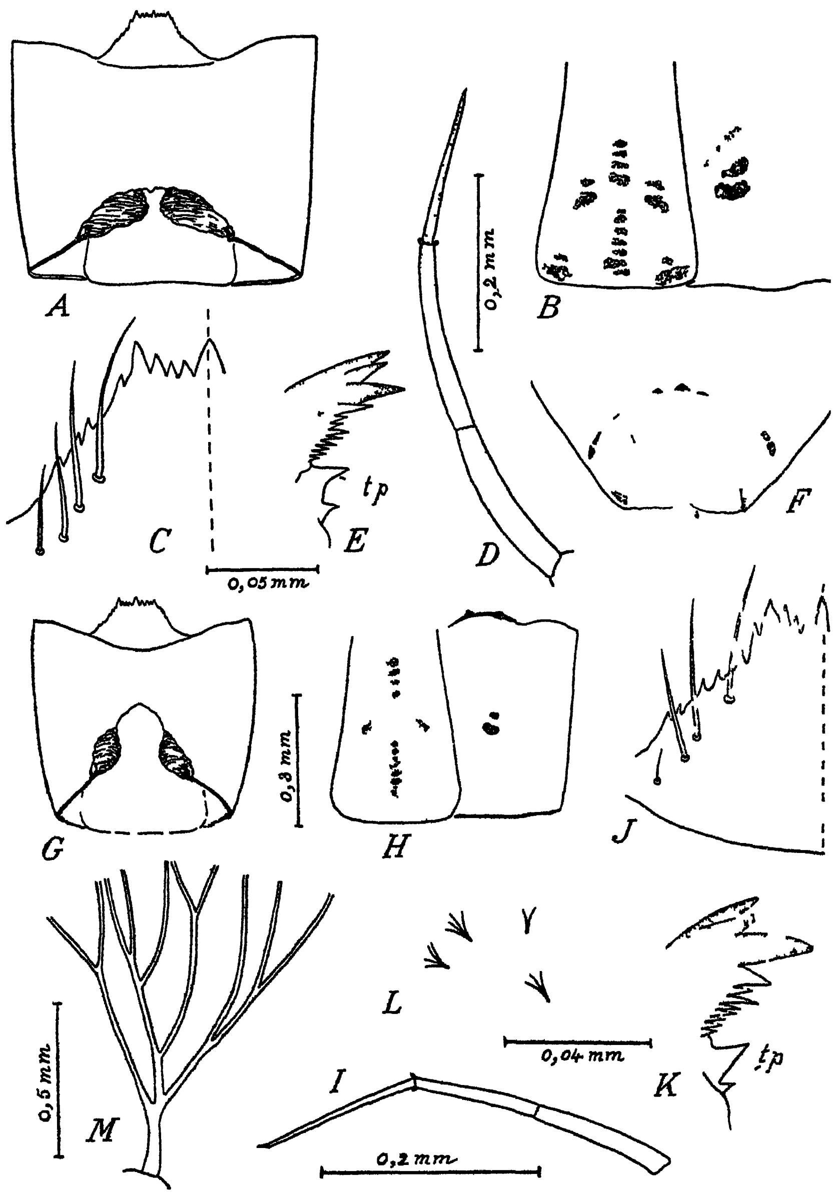


Fig 3 — *S buckleyi*, larve (A à F) A) capsule céphalique, vue ventrale, B) fronto-clypeus et plaque epicraniale, C) submentum, D) antenne, E) mandibule, F) appareil d'accrochage abdominal, montrant les sclerifications accessoires
S impukane larve (G à M) G) capsule cephalique vue ventrale, H) fronto-clypeus et plaque epicraniale, I) antenne J) submentum, K) mandibule, L) soies tegumentaires de l'abdomen, M) appareil respiratoire de la nymphe (A, B, F, G, H au même grossissement, C, E, J au même grossissement)

chacun des deux autres (fig. 3 D). Prémandibule très longue, portant 35 à 38 longues baguettes. Mandibule avec processus *tp* constitué de deux dents acérées (fig. 3 E), submentum à denticulations antérieures et latérales bien marquées, latéralement 4 ou 5 soies fortes, les trois antérieures plus puissantes (fig. 3 G). *Abdomen* : couleur générale claire, pas d'écailles ni d'épines tégumentaires, papilles ventrales présentes, de taille moyenne, branchies rectales ramifiées, sclérite postérieur : les branches antérieures aussi longues que les postérieures ; un sclérite accessoire latéralement comme chez *S. pauliani* et, de plus, sur la ligne médiane du côté ventral une petite sclérification moins nette flanquée à droite et à gauche d'un autre petit sclérite (fig. 3 F).

Provenance. — Lac de *Tsimbazaza* (Tananarive) (alt. 1 400 m), 5 larves (oct. 1947) ; *Ambatoloana* (alt. 1.500 m.) dans un ruisseau, 5 larves en compagnie de *S. pauliani* n. sp. (août 1949, R. Paulian).

S. imerinæ Roubaud, 1905.

De cette espèce, dont le mâle, la nymphe et la larve sont encore inconnus, on ne possédait jusqu'à maintenant que trois exemplaires femelles, découverts au milieu d'un lot de *S. neireti* capturé sur les hauteurs de l'Emyrne, entre Tananarive et Mevatanana (Neiret, 1904). Ces trois exemplaires sont déposés au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. Nous avons pu rapporter à cette espèce divers exemplaires femelles, capturés au cours de ces dernières années. L'identification a été possible grâce à certaines particularités morphologiques très caractéristiques, telles que l'aplatissement et la largeur considérable du métatarse postérieur (caractère signalé par E. Roubaud) et la présence d'un *très long* processus ventral sur le paraprocte ; d'autre part nous avons pu retrouver, sur certains des exemplaires conservés en alcool, les caractères de coloration indiqués dans la diagnose originale et que nous rappellerons ici en complétant la description.

♀. — Longueur 2,5 à 3 mm. Couleur générale brun noirâtre avec pilosité blanc d'argent. *Tête* : Vertex, front et clypeus avec pubescence blanc argenté. Antenne de 11 articles, brun foncé à pubescence argentée ; le premier et le deuxième articles sont roussâtres. Palpe noir mat, le troisième article avec une petite crypte sensorielle ovalaire de position basale (fig. 4 A) ; mandibule en lancette, puissamment armée des deux côtés (fig. 4 B). Armature bucco-pharyngée dépourvue de denticulations. *Thorax* : Scutum marron foncé presque noir recouvert d'une pilosité fournie, blanc d'argent, disposée sur le dos en trois bandes : une large bande noire impaire s'étend sans interruption du cou à la partie postérieure du scutum, de chaque côté de celle-ci, une large bande argentée continue l'épaule ; latéralement une bande brun noirâtre, est limitée en avant par la pilosité scapulaire et sur le bord du scutum par

une bande argentée rejoignant la pilosité postérieure. Scutellum argenté. Pleures gris bleuâtres. Pas de touffe de soies derrière le stigmate antérieur (*). Balanciers jaunâtres. Pattes : les coxæ antérieurs brun jaunâtre, les moyens et postérieurs gris bleuâtre ; trochanters d'un brun jaunâtre ; fémurs bruns avec pilosité argentée ; tibiæ bruns, noirs à l'apex et recouverts de poils argentés (le tibia I est presque entièrement noirâtre) ; tarses noirs partout, le métatarse antérieur n'est pas plus dilaté que le second article, métatarse postérieur très aplati est presque aussi large que le tibia correspondant (fig. 4 D) ; pedisulcus

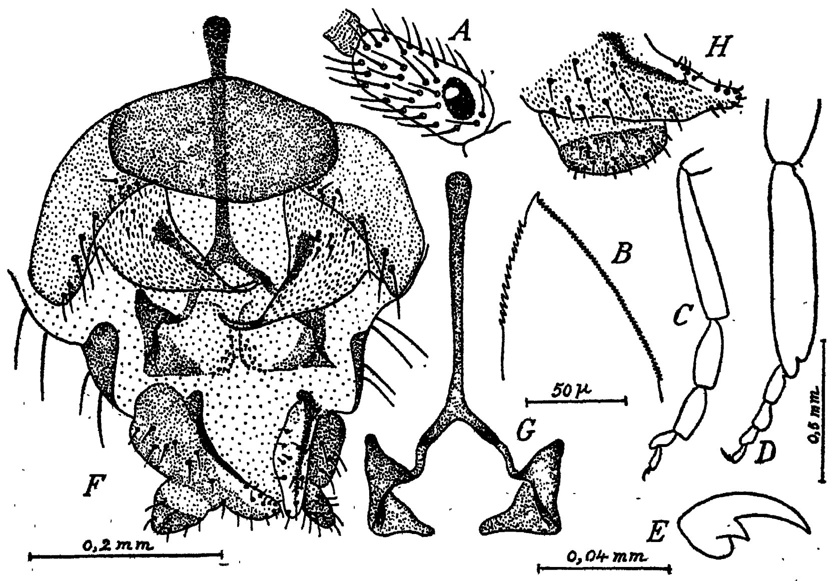


Fig. 4. — *S. imerinæ* ♀. A) troisième article du palpe maxillaire ; B) extrémité de la mandibule ; C) tarse de la patte antérieure ; D) tarse de la patte postérieure ; E) griffe tarsale ; F) terminalia ♀ ; G) furca ; H) paraprocte et cerque, vus latéralement (A, F, G, H au même grossissement ; C et D au même grossissement).

marqué ; calcipala présent ; griffes tarsales avec une dent basale acérée bien nette (fig. 4 E). Aile : *Rs* simple. Radius pileux sur toute sa longueur ; Cu_2 avec une double courbure nette, pas de cellule basale *Abdomen* : brun noirâtre ; la frange du premier segment est argentée, de même que la pilosité latérale et ventrale. *Terminalia* (fig. 4 F). Une très large plaque ovalaire, très noire sur le sternite VIII ; gonapophyses antérieures très écartées et longues, larges à la base et s'effilant en se recourbant vers la ligne médiane ; furca puissante ; paraproctes caractéristiques, avec un très long processus ventral (fig. 4 H) ; cerques petits ; spermathèque ovalaire, très chitinisée, avec réseau polygonal sur la paroi.

(*) du moins sur les exemplaires que nous avons pu examiner.

Provenance. — *Mantasoa* (alt. 1.500 m.) : 3 ♀ ♀ avec *S. neireti*; *Mahitsy* (alt. 1.200 m.) : 1 ♀ (12/10/1948); *Tendro (Mahitsy)*, 1 ♀ avec 3 ♀ ♀ *S. neireti* (14/8/1948, R. E. et G. R.); *Arivonimano*, 1 ♀ avec 1 ♀ *S. neireti* et 9 ♀ ♀ *S. impukane*.

S. neireti Roubaud, 1905.

De cette espèce, connue comme attaquant l'homme avec acharnement, nous pouvons signaler les nouveaux points de capture suivants : *Tananarive*, à l'est de la ville, au km. 12 sur la route de Tamatave; nombreuses larves et quelques nymphes dans un cours rapide et une eau limpide; *Ambodivoahangy* (alt. 150 à 200 m.), larves et nymphes, dans un torrent (P. Cachan, 12/11/1949); *Mantasoa* (alt. 1.500 m.), 1 ♀ en compagnie de 3 ♀ ♀ de *S. imerinæ*; *Ambatoloana* (alt. 1.500 m.), 2 ♀ ♀ (R. Paulian); *Antsingy* (alt. 500 à 600 m.) 3 ♀ ♀ ; *Ankavandra* (20 km. au sud de), 3 ♀ ♀ ; *Mandoto* (à l'Est de) (alt. 1.000 m.), 5 ♀ ♀ (août 1949, R. Paulian); *Tendro (Mahitsy)* (alt. 1.200 m.), 3 ♀ ♀ (en compagnie de 1 ♀ *S. imerinæ*) (14/8/1948, R. E. et G. R.); *Nosy-Pary*, près de *Farahantsana* (alt. 1.000 m.), au bord d'une rizière, 2 ♀ ♀ (18/8/1948, R. E. et G. R.); limite du canton d'*Arivonimamo*, sous le pont Onibé, (alt. 1.000 m.), 2 ♀ ♀ (11/10/1948); *Arivonimamo* (alt. 1.000 à 1.500 m.), près aérodrome, 1 ♀ prise avec 1 ♀ *S. imerinæ* et 9 ♀ ♀ *S. impukane*.

Institut Pasteur, Paris
et Institut Scientifique de Madagascar.

Bibliographie

Gibbins (E. G.). — *a*) Congo Simuliidæ. *Ann. trop. Med. and Par.*, 1936, **30**, 133.
— *b*) Uganda Simuliidæ. *Trans. R. ent. Soc. London*, 1936, **85**, 217-242.
— Simuliidæ of the Buganda, eastern and western provinces of Uganda. *Bull. of ent. Res.*, 1937, **28**, 289-308.
— Notes on Ethiopian simuliidæ (II). *Ann. Trop. Med. and Par.*, 1938, **32**, 21-33.
Grenier (P.) et Rageau (J.). — Simulies du Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, **42**, 513-29.
Grenier (P.) et Doucet (J.). — Simulies de Madagascar (I). *Bull. Inst. Scient. Madagascar*, 1949 (à paraître).
Meillon (B. de). — South African Simuliidæ, Part. (III), New and unrecorded species. *Publ. S. Afr. Inst. med. res.*, 1936, **7**, 208-215.
— Simuliidæ and Ceratopogonidæ, *Est. antimal.* Lourenço-Marquès, 1949.
Roubaud (E.). — Les « Mouka-Fouhi », simulies nouvelles de Madagascar. *Bull. Mus. Hist. nat. Paris*, 1905, n° 6, 424.

ERRATUM

(Figures de la communication de M. HOLSTEIN : « Etudes sur l'anophélisme en A. O. F. — I. – Soudan français », XLII, n° 7-8, 1949, p. 374).

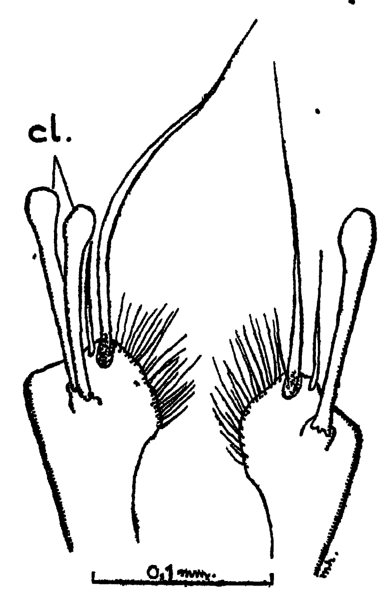


Fig. 1. — *cl* = club (processus spatulé).

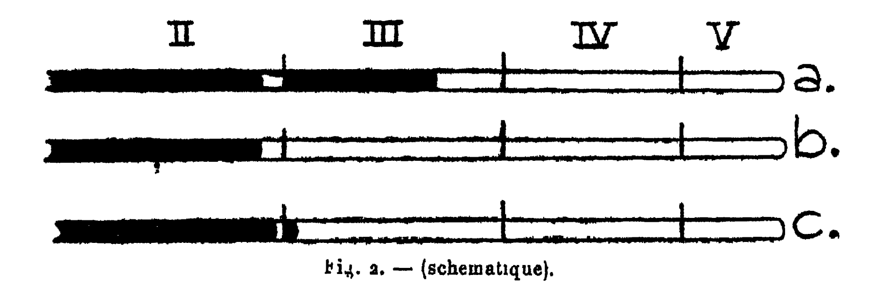


Fig. 2. — (schematique).

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS

LE BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

PENDANT L'ANNÉE 1949

A

D

P

W

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

C

H

J

L

R

S

T

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 4e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 904, MASSON ET Cie, EDITEURS, PARIS.
BARNEOUD FRERES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL. N° 2086. — 12-1949.